

ANNALES

DE

L'INSTITUT PASTEUR

Mémoire publié à l'occasion du jubilé de E. Metchnikoff.

SUR LA DIVISION NUCLÉAIRE DES LEVURES

par A. GUILLIERMOND.

(Avec la planche IV.)

La structure intime des levures a été pendant longtemps très obscure : la petitesse des cellules, l'abondance de grains de sécrétion de natures variées, fixant les colorants nucléaires, compliquaient la question et rendaient difficile la différenciation du noyau; aussi s'explique-t-on que beaucoup d'auteurs aient pu admettre que les levures possédaient une structure spéciale, différente de celle des autres Champignons et caractérisée par l'existence d'un noyau rudimentaire, mal délimité du cytoplasme ou même d'un noyau diffus. Nos recherches d'il y a une dizaine d'années (1) ont définitivement résolu la question en mettant en évidence, d'une manière incontestable, un noyau typique analogue à celui des autres Champignons et en différenciant cet organe des grains de sécrétion de la cellule.

Cependant une question est restée jusqu'ici mal connue :

(1) Recherches cytologiques sur les Levures. Thèse de doctorat ès sciences de Paris, 1901, et *Revue générale de Botanique*, 1902.

c'est celle de la division nucléaire. Nous avons montré dans nos recherches que cette division s'accomplit toujours, pendant le bourgeonnement, par une amitose (1) caractérisée par un allongement du noyau qui prend l'aspect d'un haltère, dont les deux têtes ne tardent pas à se séparer par résorption de la partie effilée qui les unit. Au contraire, il nous a été impossible d'observer avec précision les divisions nucléaires qui s'effectuent dans l'asque avant la sporulation. Le cytoplasme renferme à ce stade une si grande abondance de produits de sécrétion qui masquent souvent le noyau, qu'il devient très difficile d'observer les phénomènes nucléaires. Les divisions ne se manifestent que par l'existence de petits noyaux disposés par paires et très rapprochés les uns des autres qui marquent les stades de la fin du phénomène. Cependant, étant donné qu'en aucune circonstance, on n'observe de noyaux en forme d'haltères comme dans le bourgeonnement et en nous appuyant sur certains aspects pris par le noyau au début de la division, nous avons cru pouvoir émettre l'opinion que ces divisions s'effectueraient par des mitoses analogues à celles des Ascomycètes; ces mitoses se passeraient presque tout entières dans l'intérieur de la membrane nucléaire, qui ne se résorberait qu'à la fin de l'anaphase, ce qui expliquerait l'impossibilité d'observer des stades de ce phénomène.

Depuis nos premières recherches, la division nucléaire des levures a été l'objet d'un certain nombre de travaux. Swellengrebel (2) et Fuhrmann (3), chacun de leur côté, ont décrit dans les divisions nucléaires du bourgeonnement des stades de mitoses et ont cru pouvoir même compter le nombre des chromosomes qui, dans les espèces étudiées (*S. cerevisiæ* et *ellipsoideus*), serait de 4. Mais les figures, représentées par ces deux auteurs, sont loin d'être démonstratives et, en reprenant les observations de Swellengrebel et Fuhrmann, nous avons

(1) Toutefois nous avons décrit dans la germination des ascospores de *Willia Saturnus* des stades de divisions nucléaires qui paraissent se rapporter à des mitoses, mais ces figures n'étaient pas absolument démonstratives (Recherches cytologiques sur la germination des spores et sur la conjugaison des levures, *Revue générale de Botanique*, 1905).

(2) SWELLENGREBEL, Sur la division nucléaire de la levure pressée, les *Annales*, t. XIX, p. 503, 1905.

(3) FRANZ FUHRMANN, *Centralbl. für Bakter.*, II, 1906.

pu démontrer (1) que les prétendues figures de mitose décrites par ces auteurs résultaient d'interprétations erronées et d'apparences déterminées par la vacuole et les grains de sécrétion contenus dans cette dernière ou dans le cytoplasme. D'autre part les observations de Kohl (2), Wager et Peniston (3), Pénaü (4) ont confirmé nos résultats de telle sorte qu'il semble actuellement démontré que la division nucléaire s'effectue, pendant le bourgeonnement, par amitose.

Pour ce qui concerne les divisions nucléaires de la sporulation, nous ne possédons encore aucune donnée précise. Wager et Peniston décrivent des phénomènes de mitose rudimentaire qui tiennent aussi, comme nous l'avons démontré, à une erreur d'interprétation. Au contraire, pour Kohl, ces divisions s'effectuent par une amitose analogue à celle du bourgeonnement, mais les figures que décrit cet auteur résultent, à notre avis, de préparations fixées d'une manière défectueuse.

Il existe cependant une levure qui laisse observer beaucoup plus facilement les phénomènes de sporulation, c'est le *Schizosaccharomyces octosporus*. Cette levure ne renferme en effet, dans ses asques, que très peu de produits de sécrétion, ce qui permet de mettre plus facilement en évidence le noyau et de suivre avec plus de précision ses divisions pendant la sporulation. C'est donc à cette levure que nous nous sommes adressé pour essayer de résoudre cette question délicate. Pour cela, nous avons employé la méthode que nous avons indiquée antérieurement comme la méthode de choix pour l'étude cytologique de cette levure. Cette méthode consiste à fixer un fragment de carotte contenant une culture commençant à sporuler et à le fixer tout entier, pendant 12 heures, dans le liquide picroformolé de Bouin. On évite ainsi la contraction des cellules qui se produit toujours par la méthode des frottis. La fixation effectuée, et après lavage du fragment, on dispose la levure en frottis sur des lames que l'on colore par l'hématoxyline ferrique.

(1) GUILLIERMOND, Remarques critiques sur différentes publications parues récemment sur la cytologie des levures, *Centralbl. für Bakter.*, II, t. XXVI p. 577, 1910.

(2) KOHL, *Die Hefepilze*. Leipzig, 1908.

(3) WAGER et PENISTON, *Annals of Botany*, 1909.

(4) PÉNAÜ, *Revue générale de Botanique*, 1913.

L'examen minutieux de préparations très soigneusement différenciées, à un très fort grossissement, nous a permis de suivre avec beaucoup de précision tous les stades des divisions nucléaires, qui s'effectuent, comme nous l'avions prévu, par des mitoses analogues à celles qu'on observe dans l'asque des Ascomycètes supérieurs.

On sait, d'après nos recherches, que les asques du *Schizosaccharomyces octosporus* résultent de la copulation de deux cellules identiques. Cette fusion s'effectue entre deux cellules réunies au moyen de petits becs émis par chacune d'elles; ces becs se soudent en un canal de copulation, la paroi qui sépare les deux gamètes au milieu de ce canal se résorbe, et les deux cellules se fusionnent cytoplasme à cytoplasme, noyau à noyau. Cette fusion opérée, l'œuf grossit et se transforme en asque. En général, la fusion est complète et l'asque qui en résulte prend la forme d'une grosse cellule ovale. Assez souvent cependant, l'asque conserve des traces de l'individualité des deux gamètes qui l'ont formé, accusées par un léger rétrécissement médian. Enfin, il arrive parfois que, la fusion étant incomplète, l'asque conserve la forme d'un haltère. Les ascospores sont tantôt au nombre de 4, tantôt au nombre de 8.

C'est donc dans d'assez grosses cellules présentant une forme ovale ou ayant l'aspect de haltères qui résultent de la copulation que nous venons de décrire, que se produisent les divisions nucléaires successives nécessaires à la sporulation. Ces divisions sont tantôt au nombre de 2, tantôt au nombre de 3, selon que l'asque doit renfermer 4 ou 8 ascospores.

Après la fusion nucléaire et lorsque l'œuf a acquis son volume définitif, le noyau se présente comme une grosse vésicule située vers le milieu de la cellule. Sa structure est très nettement distincte : un nucléoplasme incolore limité par une membrane colorée, à l'intérieur duquel on aperçoit un gros nucléole et deux ou trois grains de chromatine. Selon le degré de différenciation, les grains de chromatine apparaissent isolés au milieu du nucléoplasme ou bien insérés sur un reticulum moins coloré (Pl. IV, fig. 1 à 4).

C'est à ce moment que commence la première division. Elle s'effectue presque toujours dans le sens du grand axe de la

cellule et se manifeste par la présence, dans l'intérieur du noyau dont la membrane ne semble pas se résorber, d'un fuseau achromatique offrant en son milieu une agglomération de grains très petits et plus ou moins distincts qui représentent les chromosomes assemblés en plaque équatoriale. Lorsque la cellule n'a pas été trop différenciée, on aperçoit à chacun des pôles du fuseau un petit grain très colorable qui correspond certainement au centrosome (fig. 5 et 6).

A ce stade, qui est celui de la plaque équatoriale, succèdent d'autres figures nucléaires qui correspondent à l'anaphase. Ces figures sont caractérisées par un allongement du fuseau, qui arrive à dépasser sensiblement la longueur du noyau, encore représenté à ce stade par un nucléoplasme incolore qui apparaît toujours vers le milieu du fuseau avec le nucléole. A ce stade, la membrane nucléaire semble s'être résorbée. Les chromosomes, jusqu'alors assemblés en plaque équatoriale, apparaissent maintenant disséminés sur toute la longueur du fuseau (fig. 7 à 10) ou déjà répartis entre les deux pôles (fig. 11).

Le noyau entre ensuite en télophase : le nucléoplasme disparaît complètement et le fuseau, devenu extrêmement mince et très allongé, traverse la cellule de part en part suivant sa longueur. Les deux pôles du fuseau sont occupés par une petite masse sphérique d'aspect granuleux, résultant de l'agglomération des chromosomes répartis entre les deux pôles pendant l'anaphase. Le nucléole persiste encore sur un côté du fuseau (fig. 12 à 14). Bientôt le fuseau devient moins distinct, se résorbe dans sa partie médiane (fig. 15), puis cesse d'être visible (fig. 16) et les deux noyaux-fils se constituent aux dépens des deux masses granuleuses qui occupaient les deux pôles du fuseau (fig. 17). Par suite de l'allongement du fuseau achromatique, ces deux noyaux sont donc situés aux deux extrémités de la cellule. Le nucléole du noyau-père persiste quelque temps dans le cytoplasme vers le milieu de la cellule, puis disparaît à son tour (fig. 18-19).

Les secondes divisions s'accomplissent en général simultanément par un processus tout à fait analogue, soit dans le sens de la largeur de la cellule, soit dans le sens de sa longueur (fig. 20 et 26). Les deux paires de noyaux-fils qui en résultent

se trouvent disséminés dans des régions variables de la cellule : le nucléole des noyaux-pères dont ils résultent persiste pendant quelque temps dans l'espace cytoplasmique qui les sépare (27 à 29).

Les troisièmes divisions, quand elles ont lieu, s'accomplissent aussi simultanément et ne diffèrent pas non plus des précédentes : elles s'opèrent le plus souvent dans le sens du grand axe de la cellule (fig. 32 et 33).

Il arrive parfois que les deux premières divisions s'effectuent dans une direction un peu différente de celle que nous avons indiquée. La première peut produire un fuseau achromatique restant court et donner deux noyaux-fils assez rapprochés l'un de l'autre (fig. 19) qui, à la seconde mitose, se divisent simultanément et côte à côte suivant le grand axe de la cellule (fig. 25).

Nous n'avons pas cherché, bien entendu, à compter le nombre des chromosomes; les figures de division sont tellement petites qu'il serait téméraire d'entreprendre une pareille numération.

On voit donc que les divisions nucléaires de l'asque s'effectuent dans le *Schizosaccharomyces octosporus* par des processus tout à fait analogues à ceux qui ont été décrits dans l'asque des Ascomycètes supérieurs, notamment à ceux que nous avons figurés dans *Pustularia vesiculosa*.

Ces mitoses, qui s'accomplissent pendant toute la durée de la prophase et une partie de l'anaphase, à l'intérieur de la membrane nucléaire, sont très difficiles à mettre en évidence, par suite de la petitesse du noyau. Il est parfois très délicat, par exemple, si la préparation n'est pas très bien différenciée, de distinguer un noyau au stade de la plaque équatoriale d'un noyau au repos et l'on s'explique que jusqu'ici il ait été impossible d'observer ces mitoses. Il est infiniment probable que les divisions nucléaires s'accomplissent de la même manière dans les asques des autres levures, mais l'abondance extrême des produits de sécrétion, colorables comme le noyau et qui s'accumulent à ce stade dans les asques, laisse peu d'espoir qu'on puisse arriver à le mettre en évidence.

Nos observations démontrent donc que les divisions nucléaires de l'asque s'effectuent dans le *Schizosaccharomyces octosporus*

par une mitose. C'est la première fois qu'on décrit, d'une manière précise, l'existence d'une mitose chez les levures. L'existence de cette mitose nous a paru mériter d'être signalée ici. Elle confirme les relations que nous avons souvent établies dans nos recherches antérieures entre les phénomènes cytologiques qui s'accomplissent dans l'asque des levures et ceux qui ont été décrits dans celui des Ascomycètes supérieurs. Enfin, elle apporte un argument décisif contre l'opinion soutenue encore en 1910 par Wager et Peniston (1), opinion qui consiste à admettre que le noyau que nous avons décrit dans les levures n'est pas un véritable noyau, mais le nucléole d'un noyau très primitif, constitué par des grains de chromatine disséminés dans le cytoplasme et dans la vacuole.

15 juillet 1914.

LÉGENDE DE LA PLANCHE IV

MITOSES DANS L'ASQUE DE *Schizosaccharomyces octosporus*.

(Toutes les figures ont été dessinées à la chambre claire avec l'objectif apochromatique à immersion homogène 1,5 mm. et l'oculaire compensateur 7 de Zeiss).

- Figures 1 à 4. — Noyau au repos, après la copulation.
Figures 5 à 6. — Première mitose : plaque équatoriale.
Figures 7 à 10. — *Id.* : Début de l'anaphase.
Figure 11. — *Id.* : Fin de l'anaphase.
Figures 12 à 16. — *Id.* : Télaphases.
Figures 17 à 19. — Les deux noyaux-fils sont constitués.
Figures 20 et 21. — Secondes mitoses : Plaques équatoriales.
Figures 22. — *Id.* : Anaphases.
Figures 23 à 26. — *Id.* : Télaphases.
Figures 27 à 31. — Les quatre noyaux-fils sont constitués.
Figure 32. — Troisièmes mitoses : Plaques équatoriales.
Figure 33. — *Id.* : Télaphases.

(1) WAGER et PENISTON, *loc. cit.*

**LES PROPRIÉTÉS PHYSICOCHEMQUES
DES PRODUITS DU GROUPE DES ARSÉNOBENZÈNES
LEURS TRANSFORMATIONS DANS L'ORGANISME**

(PREMIER MÉMOIRE)

par J. DANYSZ.

Le dioxydiaminoarsénobenzène est un composé insoluble dans l'eau, et comme tel, d'une utilisation difficile sinon impossible en médecine, ainsi que l'ont montré les premiers essais d'Ehrlich, qui en conseillait l'emploi en injections intramusculaires sous forme de dissolution dans l'alcool méthylique ou en émulsion huileuse.

Il est soluble sous forme de dichlorhydrate en milieu légèrement acide ou sous forme de composé disodique légèrement alcalin.

Sous l'une ou l'autre de ces formes, l'arsénobenzène est un composé éminemment instable, parce que, grâce à son arsenic trivalent, ses amines et ses oxhydriles, ses affinités chimiques ne sont pas complètement satisfaites, et aussi parce que, grâce à sa constitution physique, la structure de sa molécule, il peut fixer par adsorption des quantités plus ou moins grandes de toutes sortes de substances avec lesquelles il vient en contact.

Il peut former des composés chimiquement définis avec les sels de tous les métaux, avec les composés bismuthiques et sélénisés, et tous ces composés peuvent former des complexes à structure chimique encore mal définie avec le phosphore et l'antimoine. Ces complexes peuvent encore être combinés avec toute la série des cétones, des amines aromatiques, des couleurs d'aniline, etc...

On peut affirmer que la faculté du dioxydiaminoarsénobenzène de former des combinaisons nouvelles ou de fixer les substances avec lesquelles il est en contact peut aller à l'infini, et dans la plupart des cas, les éléments ou les composés ainsi englobés s'y trouvent à l'état dissimulé. Ce corps peut donc

servir, dans beaucoup de cas, de véhicule très commode pour un grand nombre de produits actifs.

Cette sensibilité extrême à toutes sortes de réactifs, la faculté que possèdent ces produits de former avec un grand nombre de sels des composés plus ou moins stables et plus ou moins solubles, qui compliquent tellement leur étude chimique et leur préparation, peuvent nous expliquer aussi le mécanisme de l'action de ces produits sur l'organisme traité et sur les parasites.

Il est évident, en effet, que les affinités des produits du groupe de l'arsénobenzène que nous constatons *in vitro*, s'exerceront d'une façon analogue sinon identique sur les gaz, les sels et autres substances contenues dans le sang et dans les cellules à l'état libre ou à l'état combiné, et que leur action thérapeutique ou toxique, s'exerçant directement ou par une voie détournée, ne peut être que le résultat de ces combinaisons.

L'expérience nous montre aussi qu'à de rares exceptions près, les résultats de certaines de ces combinaisons sont beaucoup plus pathogènes pour certains parasites à organisation plus élevée : spirilles, tréponèmes, trypanosomes, que pour les microbes proprement dits et pour les tissus de l'organisme infecté, ce qui peut être expliqué par le fait que le corps de ces parasites est plus riche en substances qui attirent et fixent ces médicaments, et forment avec elles des composés plus stables, ou bien que ces substances neutralisées par le médicament sont plus nécessaires à la vie de ces parasites qu'à celle des cellules de l'organisme.

Il n'est pas nécessaire, en effet, qu'un produit soit plus parasitotrope qu'organotrope, suivant l'expression d'Ehrlich, pour exercer une action stérilisante sur les parasites d'un organisme infecté, parce que nous savons que la même combinaison peut être indifférente, nutritive ou excitante pour certaines cellules et toxique pour d'autres, suivant la quantité et le rôle que la substance fixée joue dans la vie de ces différentes cellules. Les sérums bactéricides, certains antiseptiques très dilués, détruisent certains microbes et sont indifférents pour les tissus et en stimulent la croissance.

Il est très possible aussi que la disparition des tréponèmes

ou des trypanosomes, après l'injection d'un arsénobenzène, ne résulte pas du tout de l'action directe de ce produit sur le parasite et que la mort de ce dernier ne soit pas le résultat d'une combinaison dans le corps du parasite, entre le produit injecté et une substance indispensable à sa vie. Les expériences de Haffkine (1) sur l'action du changement de milieu sur les infusoires et les microbes, ainsi que les travaux de Loeb (2) sur la toxicité des sels (NaCl pur), donnent à penser qu'un produit qui provoquerait un changement d'équilibre appréciable dans la constitution physico-chimique du sang, pourrait parfaitement causer la mort du parasite par simple hétérotonie entre ce dernier et son milieu.

Nous verrons plus loin que les produits du groupe de l'arsénobenzène se trouvent précisément dans ce cas.

L'étude de ces combinaisons, de leur importance pour la vie des cellules, peut seule nous amener à trouver la clef du mécanisme de l'action thérapeutique et toxique d'un certain nombre de ces produits dont l'activité curative a été constatée par l'expérience, et, s'il nous est impossible aujourd'hui de résoudre ce problème d'une façon complètement satisfaisante, nous chercherons dans les chapitres suivants à en poser quelques éléments.

RÉACTIONS *in vitro* AVEC LES GAZ ET LES SELS CONTENUS DANS LE SANG.

Les quatre produits à base d'arsénobenzène employés actuellement en thérapeutique, le dioxydiaminoarsénobenzène (arsénobenzène de Billon), le dioxydiaminoarsénobenzène stibio-bromo-argentique (luargol), le tétraoxydiphosphaminodiarsénobenzène (galyl) et le composé de formaldéhyde sulfoxylate de sodium et d'arsénobenzène (novoarsénobenzène) ne réagissent pas de la même façon avec les gaz et les sels contenus dans le sang, chacun de ces produits doit donc faire l'objet d'une étude spéciale.

L'acide carbonique et le bicarbonate de soude transforment les composés disodiques d'arsénobenzène et de luargol en

(1) HAFKINE, Ces *Annales*, t. IV, p. 148, 1891.

(2) J. LOEB, Toxicité du NaCl pur. *The American Journal of Physiology*, t. III.

bases insolubles, ils n'exercent aucune action immédiate appréciable sur le galyl et le novoarsénobenzène.

Sous l'action de l'*oxygène*, tous ces produits s'oxydent plus ou moins rapidement et cette oxydation est favorisée par la présence de chlorure de sodium.

Tous ces produits précipitent de leurs solutions alcalines ou neutres par le biphosphate de chaux, en formant avec ce sel des composés insolubles dans l'eau. Ces combinaisons se font très rapidement pour l'arsénobenzène et le luargol, plus lentement pour le galyl et encore plus lentement pour le novoarsénobenzène. Il faut aussi relativement plus de biphosphate de soude pour précipiter le novoarsénobenzène que pour précipiter les trois autres produits.

Les composés de biphosphate de chaux avec l'arsénobenzène et le luargol sont facilement solubles dans une solution de soude caustique; le même composé avec le galyl est moins soluble, avec le novoarsénobenzène encore moins. Dans ces deux derniers cas, la dissolution n'est pas parfaite, ces solutions restent toujours un peu troubles, même avec un assez grand excès de soude.

La stabilité moléculaire de ces produits est très différente pour chacun d'eux. Ainsi, conservé dans des ampoules exactement remplies et scellées à vide :

Le *galyl* se trouble et donne un précipité abondant en moins de deux heures;

L'*arsénobenzène* se transforme en 15 jours en un produit rouge très toxique;

Le *novoarsénobenzène* reste inaltéré pendant 20 jours;

Le *luargol* reste limpide le plus longtemps. La préparation exactement disodique en solution dans l'eau distillée a pu être conservée pendant plusieurs mois, sans avoir subi aucune modification appréciable, tant au point de vue de son aspect qu'à celui de son action toxique ou thérapeutique.

Les propriétés de solubilisation ne sont pas non plus les mêmes.

Le *luargol* disodique, en solution étendue dans l'eau salée (NaCl) à 8 pour mille, abandonné dans un tube ouvert, se dépose lentement (en 48 heures) sans se troubler. La couche colorée finit par former un culot transparent au fond du tube,

tandis que l'arsénobenzène et le galyl forment des précipités opaques.

L'arsénobenzène, le luargol et le galyl peuvent être précipités de leurs solutions par les sels, et notamment par le chlorure de sodium. Le novoarsénobenzène reste en solution limpide même dans une solution saturée de sel marin.

De toutes ces propriétés physico-chimiques, nous devons déduire que l'arsénobenzène, le *luargol* et le *galyl* possèdent les propriétés caractéristiques des colloïdes, et de ces trois produits le *luargol* est le plus colloïdal, le *galyl* le moins; le *novoarsénobenzène* aurait plutôt les propriétés d'un sel.

Il était important d'établir ces distinctions, parce qu'elles nous permettent de mieux connaître les transformations que chacun de ces produits subira dans le sang et l'influence que ces transformations peuvent avoir dans leur action sur l'organisme malade et sur les parasites.

Peu de temps après l'injection dans la veine d'une solution disodique d'arsénobenzène ou de luargol, ces produits commencent à abandonner la soude qui se combine avec l'acide carbonique libre et combiné sous forme de bicarbonate de soude et se transforment peu à peu en bases insolubles. En même temps, une partie de ces produits, celle qui reste encore en solution à l'état monosodique ou disodique, se combine avec le biphosphate de chaux et donne aussi un composé insoluble. La présence dans le sang de l'oxygène libre et du chlorure de sodium hâte ces transformations, le milieu albumineux tend à les ralentir, et les bases organiques contenues dans le plasma forment de nouveau, avec ces produits, des composés solubles.

Il faut noter pourtant un point très important pour l'action parasiticide de ces deux produits, à savoir que ces transformations sont beaucoup plus lentes pour le *luargol* que pour l'arsénobenzène; ce dernier forme, en quelques heures, des composés entièrement et définitivement solubles, probablement comparables au novoarsénobenzène, et passe assez rapidement dans l'urine, de sorte qu'on n'en trouve plus après 48 heures, tandis que l'on trouve dans l'urine des quantités appréciables de luargol (recherche de l'arsenic) encore 14 ou 24 jours (1) après

(1) Dosages faits par M^{lle} Michel par la méthode de Bongrand.

l'injection d'une forte dose à des lapins. On observe le même phénomène *in vitro*. Il faut, par exemple, quelques minutes pour combiner la base de l'arsénobenzène avec le formaldéhyde sulfoxylate de sodium, et quelques heures pour obtenir une combinaison analogue avec le luargol, et même, dans ce dernier cas, la dissolution n'est jamais complète.

Le *novoarsénobenzène* qui, ainsi que nous l'avons vu plus haut, n'est pas influencé par l'acide carbonique, le bicarbonate de soude, le chlorure de sodium, et qui ne forme des composés insolubles avec le biphosphate de chaux que très lentement et en présence de quantités assez notables de ce sel, ne précipitera dans le courant sanguin que dans des conditions exceptionnelles, quand la quantité des phosphates contenus dans le sang sera supérieure à la normale, tandis que dans les cas normaux il sera éliminé dans les urines avant d'avoir eu le temps de devenir insoluble.

Nous n'avons pas étudié les transformations du galyl dans l'organisme. A en juger par les symptômes observés à la suite des injections de ce produit, il se comporterait dans le sang comme une solution d'arsénobenzène intermédiaire entre le composé monosodique et disodique.

L'étude de la formule sanguine montre que les leucocytes jouent aussi dans ces réactions un rôle important. Yakimoff (1) a constaté pour l'arsénobenzène, Hudelo et Montlaur (2) pour le luargol, qu'après un fléchissement de peu de durée aussitôt après l'injection, le nombre de leucocytes augmente considérablement et que cette augmentation se maintient pendant plusieurs jours. Il est très probable que les leucocytes qui ont englobé les granules du précipité les transportent dans les organes hémopoïétiques et que c'est là principalement que s'opère la transformation des composés insolubles en composés solubles.

Il est assez difficile de se rendre compte des transformations que ces produits subissent dans le sang, quand on injecte aux animaux ou à l'homme le *luargol* ou l'*arsénobenzène* en solu-

(1) W. L. YAKIMOFF, De l'influence de l'arsénobenzénol « 606 » sur la formule leucocytaire du sang. Ces *Annales*, 1911, t. XXV, p. 415.

(2) HUDELO et MONTLAUR, Le 102. Étude clinique et expérimentale, etc., *Bulletins et Mémoires de la Soc. méd. des Hôpitaux*, séance du 21 juillet 1916, p. 1186.

tion exactement disodiques ou un peu hyperalcalines, ou le *novoarsénobenzène* parfaitement bien préparé, parce qu'alors les troubles produits par les injections dans la circulation du sang sont très légers, et les accidents graves tellement rares qu'ils échappent à l'expérimentation.

La formation des précipités est, en effet, dans ces conditions, très lente. Elle demande quelques heures pour le luargol et l'arsénobenzène, de sorte que les quelques centigrammes ou décigrammes du produit injecté, qui ne peut pas être éliminé sous cette forme par les reins parce qu'il précipite dans l'urine, ont eu le temps d'être dilués dans le volume total du sang et forment alors un précipité tellement fin qu'il ne peut pas en résulter une gêne sensible dans les capillaires.

La leucocytose entre alors, elle aussi, en jeu; la grande majorité des granules, sinon tous, sont englobés par les polynucléaires à mesure qu'ils se forment.

Pour bien étudier ces phénomènes, il était nécessaire de faire apparaître ces troubles avec plus de netteté. Ainsi que nous le verrons dans le chapitre suivant, il est facile d'obtenir ce résultat, d'augmenter ou de diminuer à volonté la gravité des manifestations pathologiques en augmentant ou en diminuant la rapidité de la formation des précipités, par une préparation convenable des solutions à injecter.

En résumé, l'arsénobenzène, le luargol et probablement aussi le galyl introduits dans l'organisme, ne peuvent pas être éliminés tels quels par les reins, parce qu'ils forment dans l'urine des précipités insolubles. Le *novoarsénobenzène* peut être éliminé par cette voie, excepté dans les cas où le plasma et l'urine contiendraient une trop forte proportion de phosphates de chaux.

Les trois premiers produits commencent toujours par être transformés dans le sang en composés insolubles, le *novoarsénobenzène* seulement dans les cas de diabète phosphatique. Les précipités ainsi formés sont redissous par certaines bases organiques, qui donnent avec ces produits des composés nouveaux plus stables, solubles dans des milieux neutres et ne précipitant pas par les sels contenus dans le plasma. C'est sous cette forme qu'ils peuvent être éliminés dans l'urine.

Les leucocytes jouent probablement un rôle important dans la redissolution des précipités.

TOXICITÉ.

L'arsénobenzène et le luargol sont solubles dans l'eau à l'état mono- et disodique et, bien entendu, on peut obtenir des solutions contenant des quantités de soude intermédiaires entre ces deux limites et aussi des solutions contenant un petit excès de soude. Un grand excès de soude aurait pour résultat d'amener une décomposition plus ou moins rapide de ces produits.

Les solutions monosodiques sont plus colloïdales, moins fluides que les solutions disodiques; aussi quand on soumet une série de ces solutions aux réactions que nous avons indiquées plus haut, on constate que la rapidité avec laquelle se forment les précipités est inversement proportionnelle à la quantité de soude contenue dans les composés.

Dans les expériences qui suivent, nous n'indiquerons que les résultats des réactions du *luargol*. Elles ne présentent d'ailleurs que des différences de détail avec celles de l'arsénobenzène.

EXPÉRIENCE I. — On prépare 4 solutions de luargol : n° 1, monosodique; n° 2, contenant 1 et 1/2 molécule de soude; n° 3, disodique; n° 4, contenant un demi-molécule de soude en excès. Avec ces 4 solutions, on fait des dilutions à 1 pour 5.000 dans de l'eau distillée, à laquelle on a ajouté 8 pour 1.000 de chlorure de sodium pur et 1 pour 10.000 de biphosphate de chaux. On laisse ouverts les tubes contenant ces dilutions.

On constate alors que, dans la solution monosodique, le trouble apparaît en quelques minutes; la solution n° 2 ne se trouble qu'après 20 à 30 minutes; la solution n° 3 ne se trouble qu'après 5 ou 6 heures; la solution n° 4 après plus de 12 heures.

Quand on injecte aux lapins ces différentes solutions de même concentration et en ayant soin que la durée des injections soit la même (1 minute), on constate que la solution monosodique est déjà pathogène à la dose de 0,01 à 0,02 centigrammes par kilogramme. Le lapin, injecté dans la veine de l'oreille, commence, aussitôt après l'injection, à manifester une forte dyspnée, ensuite, il peut avoir quelques mouvements convulsifs, a de la difficulté à se tenir sur ses pattes et tombe sur le flanc. Un peu plus tard, il y a émission d'urine et diarrhée. Cette crise peut durer quelques minutes et le lapin succombe ou revient à la santé.

Les mêmes doses de 0,01 à 0,02 centigrammes par kilogramme des solutions

n^{os} 2, 3 et 4 sont supportées, dans les mêmes conditions, sans aucune manifestation pathologique.

La dose de 0,05 centigrammes par kilogramme de la solution monosodique est toujours mortelle pour le lapin. La crise apparaît plus rapidement et se termine par un choc apoplectique.

La solution n^o 2 peut donner à la même dose un peu de dyspnée, les deux dernières sont bien supportées.

À la dose de 0,10 centigrammes la solution n^o 2 apparaît aussi toxique que la solution n^o 1; à la dose de 0,05 centigrammes, les solutions n^{os} 3 et 4 sont encore bien supportées. Il faut environ 0,12 centigrammes, par kilogramme, pour provoquer une crise appréciable par la solution disodique et 0,15 centigrammes par la solution hyperalcaline. Les doses mortelles de ces deux solutions peuvent varier entre 0,15 et 0,20 centigrammes par kilogramme.

L'injection de la solution hyperalcaline est douloureuse, les veines injectées se bouchent quelque temps après et s'atrophient le plus souvent. Les solutions mono- et disodiques ne provoquent jamais ni indurations ni phlébites, les accidents constatés avec les solutions hyperalcalines sont donc dus uniquement à l'excès de soude libre.

Il résulte donc tout d'abord de ces expériences que le même produit peut apparaître comme plus ou moins toxique suivant qu'il précipite plus ou moins rapidement de ses solutions, et que cette rapidité de la formation des précipités dépend de la quantité de soude combinée. Nous ne pouvons pas encore en conclure que les causes des crises observées et de la mort rapide de l'animal sont dues uniquement à l'action purement mécanique des précipités sur la circulation capillaire.

Cette preuve, nous la trouvons en modifiant simplement la technique des injections, en faisant durer l'injection plus ou moins longtemps, ainsi que le conseille Fleig (1), ou bien, suivant l'heureuse inspiration de M. Milian, en injectant en même temps un peu d'adrénaline, c'est-à-dire un vaso-constricteur énergétique.

Ainsi une dose du composé monosodique sûrement mortelle quand elle sera injectée en une minute, sera bien tolérée, sans aucun trouble apparent, quand on aura fait durer l'injection pendant 15 minutes.

On obtient encore le même résultat quand on injecte le même produit sous la peau au lieu de le faire dans la veine. Dans ce dernier cas, nous avons prolongé le temps de la formation du précipité et diminué d'autant la grosseur des granules et leur accumulation dans les capillaires. Il y a là

1; *La Toxicité du salvarsan*. A. Maloine, édit., 1914.

quelque chose de tout à fait analogue à ce qui arriverait si, au lieu d'asséner sur le bulbe du lapin un seul coup assez fort pour le tuer, on le frappait 20 fois avec une force 20 fois moindre.

En tout cas, dans les causes des troubles plus ou moins graves des crises dites « nitritoïdes » de M. Milian et de la mort de l'animal quand elle survient aussitôt après l'injection, il n'y a rien de comparable à un empoisonnement proprement dit, par exemple à l'action toxique d'un alcaloïde ou d'un glucoside.

L'autopsie des animaux morts en quelques minutes à la suite d'une injection d'une forte dose en solution concentrée, ne laisse plus aucun doute sur la nature de l'action de ces produits. On trouve dans le cœur droit, ainsi que cela a déjà été constaté par Ch. Fleig, de petits grumeaux analogues à ceux qui se forment au fond des tubes dans les expériences *in vitro* et qui se redissolvent également dans un petit excès de soude.

Le poumon, fortement congestionné, est parsemé de points hémorragiques et on trouve de ces infarctus dans le système nerveux central ainsi que dans tous les organes, ce qui indique qu'il y avait là partout des embolies causées par le précipité.

Il est bien plus difficile de constater la présence d'un précipité dans les cas de crises passagères, dont la durée est de quelques minutes et dépasse rarement une heure. On trouve dans ces cas des inclusions hyalines, sans forme précise à l'intérieur des leucocytes, mais il nous a été impossible de déterminer la nature de ces inclusions, qui finissent par disparaître si on peut conserver les leucocytes assez longtemps en vie sur le porte-objet du microscope. Toutefois, le peu de durée de ces crises nous autorise à admettre que les précipités formés dans ces conditions doivent être redissous assez rapidement dans le sang ou à l'intérieur des leucocytes.

On peut donc affirmer que les manifestations pathologiques, plus ou moins graves et plus ou moins localisées, qui apparaissent quelques minutes ou quelques heures après l'injection, parfois même avant que l'injection ne soit terminée, et que nous proposons d'appeler *crises du premier degré*, n'ont rien de commun avec la toxicité proprement dite du produit. Quand une telle crise se produit chez un individu à composition de sang normale, c'est-à-dire ne contenant pas au moment de

l'injection une quantité de sels (chlorures, carbonates, phosphates de soude, de chaux, de magnésie, de fer, etc.) supérieure à la normale, on peut être certain qu'elle a eu pour cause une préparation défectueuse de la solution injectée, soit que la soude était trop carbonatée ou que l'eau qui a servi à la dissolution contenait trop d'impuretés. Les expériences qui suivent nous le prouvent d'une façon incontestable.

EXPÉRIENCE II. — On injecte à deux lapins 0,03 centigrammes d'une solution *monosodique*. Les deux animaux présentent quelques minutes après de fortes crises avec dyspnée et convulsions.

Un de ces lapins reçoit quelques heures après, quand il nous semble complètement rétabli, 0,25 centigrammes du même produit *disodique*, l'autre est traité le lendemain de la même façon.

Dans les deux cas les doses quatre fois plus fortes ont été supportées sans aucun trouble (1).

EXPÉRIENCE III. — On injecte à un lapin de 2 kil. 450 gr., 0,25 centigrammes d'une solution *disodique*, et à un autre d'un poids de 2 kil. 610 gr., 0,20 centigrammes de la même solution, et immédiatement après 0,60 centigrammes de biphosphate de chaux.

Le premier lapin a supporté son injection sans aucun trouble, le second a eu une forte crise.

On peut se faire une idée assez exacte de la dose réellement toxique de ces produits en les injectant sous la peau.

Dans ce cas, il n'y a jamais de troubles du premier degré et la dose toxique est la même pour tous les animaux d'expérience, lapins, cobayes, souris, quelle que soit la préparation (acide mono- ou disodique) et la concentration de la solution. Les animaux injectés sous la peau ne meurent jamais d'une crise rapide, mais 1, 2 ou 3 jours après l'injection. La dose toxique est, dans ce cas, à peu près la même pour tous les animaux, soit de 0,15 à 0,20 centigrammes par kilogramme.

A ces hautes doses, les arsénobenzènes doivent produire un trouble profond dans l'état d'équilibre du plasma sanguin, en se combinant avec les sels et surtout les phosphates de chaux, et ce trouble ne peut pas être indifférent pour les organes et les tissus.

(1) Nous avons reconnu plus tard qu'une petite dose injectée quelques minutes, quelques heures ou même quelques jours avant une dose mortelle pour les témoins est *vaccinante* pour les doses suivantes.

Le sang d'un animal mort d'une forte dose d'arsénobenzène ou de luargol reste incoagulable pendant plus de 24 heures.

Les médecins qui ont eu à appliquer ces produits n'ont pas manqué de remarquer les corrélations entre le rôle de la soude et des impuretés de l'eau, et les accidents du premier degré qu'ils ont eu l'occasion d'observer après les injections de 606.

C'est ainsi que M. Queyrat (1), ayant constaté que les différents échantillons de 606 pouvaient être plus ou moins acides et les solutions de soude plus ou moins carbonatées, ajoute d'abord à la solution acide de 606 autant de soude qu'il est nécessaire pour obtenir une solution limpide et ensuite un tiers de soude en plus. Il obtient de cette façon une solution hyperalcaline qui lui permet d'éviter les crises nitritoïdes.

M. Milian (2) a constaté que l'arsénobenzène exactement alcalinisé donne des crises nitritoïdes bien plus souvent que le même produit un peu hyperalcalinisé. Dans ce dernier cas, il attribuait les crises à une hypoalcalinité du sang.

M. Milian a réussi à atténuer ou à prévenir les crises nitritoïdes par des injections d'adrénaline, ce qui ne peut que confirmer l'hypothèse d'une cause toute mécanique de ces crises.

Dans une série de notes et de mémoires sur les accidents imputés au 606, sur les causes de ces accidents, la responsabilité des impuretés de l'eau et du sel dont on a pu se servir par mégarde pour préparer les solutions, M. Emery (3) insiste sur les dangers des solutions hypo- et hyperalcalines. Aux pre-

(1) QUEYRAT, Salvarsan et néo-salvarsan, *Bulletins et Mémoires de la Soc. méd. des Hôp.*, 31 juillet 1914.

(2) MILIAN, Les intolérants du 606. *Soc. de Dermat.*, 5 déc. 1912.—L'adrénaline antagoniste du salvarsan. *Soc. de Dermat.*, 5 déc. 1913.—Crise nitritoïde et apoplexie séreuse empêchées et guéries par l'adrénaline. *Soc. de Dermat.*, 5 février 1914.

(3) EMERY, les injections intraveineuses de 606 (*Monde médical*, mai-juin 1911). — E. et LACAPÈRE, Des accidents imputés au salvarsan et les moyens de les éviter (*La Clinique*, 5 janvier 1912). — Sur les causes probables des accidents... (*Bull. de la Soc. de l'Internat.*, février 1912). — Quelques appréciations sur le néosalvarsan (*La Clinique*, 2 août 1912). — Comment doit être préparée l'injection du salvarsan (*La Clinique*, 3 novembre 1911). — De l'eau distillée pure et sans sel dans la préparation du salvarsan (*Soc. de Dermat.*, 2 mai 1912). — Nouvelles preuves de la responsabilité des impuretés de l'eau distillée dans la production des accidents de la Salvarsan-thérapie (*Soc. de Dermat.*, 9 janvier 1914). — Du rôle pathogène des impuretés minérales de l'eau distillée (*Soc. de Dermat.*, 6 juin 1912). — *Traitement abortif de la syphilis* Vigot, 1914). — Nouvelle contribution à l'étude des accidents du salvarsan (*La Clinique*, 24 avril 1914).

mières il attribue les phénomènes congestifs, aux secondes les thromboses des veines injectées. M. Emery attribue, avec beaucoup de raison, bien des cas d'intolérance à l'usage du sel marin plus ou moins pur pour préparer les solutions isotoniques du 606, et conseille de remplacer ces solutions par de l'eau distillée bien pure, ou, d'accord en cela avec Ch. Fleig (1), par une solution isotonique de sucre. Il montre avec preuves à l'appui que l'eau distillée préparée dans des récipients impropres ainsi que le sel imparfaitement pur, peuvent contenir des traces de sels de soude, chaux, magnésie, plomb, cuivre, zinc, et être la cause de bien des accidents.

M. Paul Ravaut (2) a reconnu, lui aussi, le rôle du sel marin dans la formation du précipité, et conseille de ne faire les solutions que dans l'eau distillée et aussi concentrées que possible. Les accidents d'intolérance qui, malgré toutes les précautions prises, peuvent se produire à la suite d'injections de l'ancien 606, beaucoup plus rarement avec le novoarsénobenzène, doivent être attribués, de l'avis de M. Ravaut, « à un humorisme spécial, une décomposition du médicament ou des modifications humorales encore mal connues que nous n'aurions pas hésité, il y a quelques années, à ranger dans le cadre des idiosyncrasies ». Nous avons vu plus haut comment on peut expliquer ces accidents que rien ne permettait de prévoir jusqu'à présent. Voici un de ces accidents cités par M. Paul Ravaut :

« Nous venions d'injecter 0,45 centigrammes d'arsénobenzène par voie intraveineuse à un jeune homme robuste de dix-sept ans, lorsqu'il présenta une série de symptômes assez alarmants que nous n'avions encore jamais observés. L'aiguille est à peine retirée de la veine que le malade est pris brusquement d'oppression, se plaint de bouffées de chaleur, de fourmillements, qui, débutant au niveau des extrémités, envahissent rapidement les membres et le tronc. Il accuse une angoisse très vive, présente quelques suffocations et puis s'affaisse sur une chaise. En même temps apparaissent sur le corps des taches rouges disséminées en placards, les yeux s'injectent de sang et le malade émet involontairement quelques gouttes de salive spumeuse... Tous ces phénomènes, au bout de quelques minutes, diminuent

(1) CH. FLEIG, *La toxicité du salvarsan* (Maloine, édit., 1914).

(2) P. RAVAUT, Accidents consécutifs aux injections de salvarsan ancien *Gaz. des Hôp.*, 14 février 1911 et *Bulletin et Mémoires de la Soc. méd. des Hôp.*, 17 novembre 1911). — Leur comparaison avec la crise anaphylactique : humorisme spécial (*Soc. méd. des Hôp.*, 17 novembre 1911). — Récidives et réinfections (*Presse Médicale*, 13 septembre 1913). — Préparation des injections de néosalvarsan (*Soc. de Dermatologie*, 6 février 1913).

d'intensité, nous sommes tout à fait rassurés sur son état... Une heure après apparaissent les douleurs intestinales et des vomissements; ces accidents durent quatre heures et la température s'élève à 38°5. Le lendemain matin, le malade est complètement remis. »

Nous avons tenu à reproduire textuellement cette observation de M. Paul Ravaut, non seulement parce qu'elle donne un tableau aussi exact et aussi complet que possible de l'ensemble des symptômes pathologiques du premier degré que l'on peut observer après l'injection des arsénobenzènes, mais aussi parce que l'auteur fait suivre cette observation d'une réflexion d'un très grand intérêt. M. Ravaut dit, en effet, à la fin de son article : « On ne peut s'empêcher de rapprocher ces accidents de ceux que l'on considère comme caractéristiques de l'anaphylaxie aiguë, du choc anaphylactique, suivant l'expression de Besredka. Comme eux, ils ont un début brusque, apparaissant au cours ou quelques instants après l'injection intraveineuse; même terminaison brusque après s'être présentés sous un tableau clinique des plus impressionnants. Nous y retrouvons également les symptômes cardinaux de l'état du choc anaphylactique : l'asthénie subite, la dyspnée, les vomissements, les phénomènes circulatoires périphériques, la diminution de conscience. » M. Ravaut dit encore plus loin qu'au point de vue pathogénique, une différence capitale doit séparer les phénomènes qu'il vient de décrire et les accidents anaphylactiques : « Alors, dit-il, que les substances susceptibles de produire l'anaphylaxie sont des matières albuminoïdes : actinocongeline de Richet, sérum de cheval, etc., c'est au contraire à la suite d'un composé non albumineux que nous voyons apparaître des accidents rappelant si bien le choc anaphylactique. »

Nous nous bornerons, pour le moment, à faire remarquer, à propos de cette dernière réflexion de M. Ravaut, que les arsénobenzènes, tout en n'étant pas des albumines, en possèdent les principales propriétés physico-chimiques, et notamment celle de *précipiter en présence de sels et de combiner ou de fixer avec une grande énergie la plupart des substances avec lesquelles ils viennent en contact. Ils forment des complexes très compliqués dans lesquels on trouvera très certainement à l'état de traces, en dehors des produits indiqués dans les formules, toutes*

les substances et impuretés contenues dans l'eau et les produits avec lesquels ils sont venus en contact pendant les innombrables manipulations nécessaires à leur fabrication. L'ensemble de ces substances, de ces impuretés, doit jouer un rôle très considérable dans l'action thérapeutique de ces produits.

Nous traiterons cette question plus en détail dans un mémoire spécial.

Les notions les plus précises sur le rôle des précipités comme cause de la mort rapide des animaux d'expérience ont été données par Ch. Fleig dans son remarquable travail expérimental déjà cité sur *La toxicité du salvarsan*.

Fleig a pu suivre *in vivo* la formation du précipité dans le sang, et l'attribue avec raison à la transformation du produit alcalin en base insoluble sous l'influence de l'acide carbonique en présence de chlorure de sodium. Il a parfaitement reconnu que ce qu'on appelait alors la *toxicité de l'arsénobenzène* acide ou alcalin, et que nous appelons *accidents du premier degré*, dépend uniquement de la technique des injections plus ou moins lentes ou plus ou moins concentrées et que, toutes choses d'ailleurs égales, on peut atténuer considérablement ces accidents par l'addition de sucre (glucose ou lactose) à la solution, parce que, en présence de sucre, la formation du précipité est retardée et les grumeaux plus fins.

Il est certain que si Ch. Fleig n'avait pas été enlevé brusquement à ses travaux et avait pu continuer ses intéressantes expériences, il aurait reconnu la complexité de constitution physico-chimique des arsénobenzènes et l'importance du rôle des composés du sang autres que l'acide carbonique et le chlorure de sodium. Il aurait reconnu l'importance des phosphates et, plus particulièrement, des phosphates de chaux qui forment avec les arsénobenzènes des composés difficilement solubles.

Son attention aurait été attirée aussi sur ce fait d'une importance capitale que, si la formation d'un précipité dans le sang, par suite de l'action de l'acide carbonique et du sel marin, explique bien la plupart des accidents du premier degré quand on injecte les arsénobenzènes insuffisamment alcalinisés et à forte dose, ce phénomène à lui seul ne nous explique pas du tout les accidents tardifs que l'on peut appeler du deuxième

degré et provoqués par des doses relativement très faibles, par des doses qui, chez les lapins, ne provoquent jamais aucun accident d'aucune sorte, quelle que soit la technique de l'injection et la préparation de la solution.

La posologie pour l'homme est, en effet, de 5 à 15 milligrammes par kilogramme pour le novoarsénobenzène, de 2 à 10 milligrammes pour l'arsénobenzène et pour le galyl, de 0,5 à 5 milligrammes par kilogramme pour le luargol. Il faudrait probablement injecter des milliers de lapins pour en trouver un qui réagirait, par hasard, aux plus fortes de ces doses. Pourtant, chez l'homme, ces réactions, relativement peu fréquentes avec les produits neutres (novo ou néo) sont, au contraire, la règle avec l'arsénobenzène et le galyl, très rares avec le luargol. Il ne s'agit là, bien entendu, que de ces réactions peu graves : nausées, vomissements, diarrhées, céphalées et fièvres légères, et non pas de ces crises nitritoïdes décrites par M. Milian et qui deviennent relativement de plus en plus rares.

Ces troubles légers, produits par de très petites doses, ne peuvent pas être expliqués par la simple transformation des composés alcalins en bases insolubles quand il s'agit d'arsénobenzène ou de luargol, et encore moins quand ils se produisent après l'injection de novoarsénobenzène, qui n'est pas influencé par l'acide carbonique, les bicarbonates et le chlorure de sodium. Les causes de ces troubles doivent être cherchées plutôt dans la formation des composés insolubles et plus stables que tous ces produits forment avec les sels de chaux, dans la décalcification plus ou moins prononcée du plasma, et peut-être aussi de certaines cellules de l'organisme.

Nous ne pouvons actuellement qu'indiquer cette nouvelle direction dans la recherche du mécanisme de l'action thérapeutique et toxique de ces produits. Les observations et les expériences faites jusqu'à présent n'ont jamais envisagé la question à ce point de vue et ne peuvent nous fournir aucun élément d'appréciation. Toutes ces recherches avaient été dominées jusqu'à présent par l'idée d'Ehrlich d'un parasitotropisme spécial, pour ainsi dire exclusif, mais s'il y a peut-être quelque chose de vrai dans cette idée, il n'en est pas moins certain qu'il serait difficile de trouver un produit plus orga-

notrope que l'arsénobenzène et que, par conséquent, le mécanisme de l'action parasiticide peut être tout autre que ne l'admettait Ehrlich.

On arrivera probablement à résoudre ce problème, en analysant avec soin les éléments des accidents qui surviennent dans le traitement des malades ou que l'on peut provoquer chez les animaux d'expériences, en recherchant, par l'examen anatomo-pathologique des lésions et par l'analyse du sang et des urines, les causes et la nature des transformations du produit injecté et des liquides de l'organisme.

Résumé. — Il résulte de ce qui précède que les produits du groupe de l'arsénobenzène agissent sur l'organisme, *en premier lieu* par les combinaisons insolubles qu'ils contractent avec les gaz et les sels contenus dans le plasma et, en particulier, avec les sels de chaux.

Ils peuvent donc agir, d'une part, *mécaniquement* en produisant des embolies dans les capillaires, d'autre part, *physiquement et chimiquement* en troublant plus ou moins profondément l'équilibre chimique et osmotique du sang, et par contre-coup les échanges entre le plasma et les cellules des tissus et des organes.

Les troubles du premier degré sont causés uniquement par l'action mécanique du précipité.

Le degré de gravité de ces troubles peut dépendre de la préparation de la solution injectée, ou bien d'une prédisposition spéciale du malade.

Les symptômes observés dans ces deux cas étant identiques, on peut en conclure que la cause des troubles est la même, c'est-à-dire, dans le cas d'une hypersensibilité du malade, une richesse plus grande du plasma en sels, par exemple un diabète phosphatique passager ou durable.

Les troubles du premier degré ne donnent aucune indication sur la toxicité vraie d'un de ces produits. Ils indiquent simplement une préparation défectueuse de la solution ou bien une hypersensibilité du malade.

Les expériences sur les animaux permettent d'affirmer que les doses thérapeutiques employées chez l'homme (1 milligramme à 1 centigramme par kilogramme) ne peuvent pas

apporter un trouble appréciable dans l'équilibre chimique et osmotique du sang à constitution normale.

La dose réellement toxique serait donc la quantité du produit qui troublerait cet équilibre d'une façon profonde et assez durable pour amener la mort en 1, 2 ou 3 jours, sans avoir été précédée de manifestations du premier degré.

Les limites de tolérance de tous les animaux de laboratoire aux composés du groupe de l'arsénobenzène actuellement en usage, oscillent entre 0,15 et 0,20 centigrammes par kilogramme. Les animaux injectés avec des quantités supérieures à ces limites, et qui en ont supporté l'injection sans avoir manifesté aucun trouble appréciable aussitôt ou peu de temps après, succombent généralement 1 à 8 jours plus tard. *Ce seraient donc là les doses vraiment toxiques.*

INTOLÉRANCES.

A en juger par les observations recueillies et publiées jusqu'à présent, on doit diviser l'intolérance aux composés de l'arsénobenzène en deux catégories nettement distinctes : *l'intolérance préexistante* et *l'intolérance acquise*.

Dans le chapitre précédent, nous avons cherché à déterminer les causes d'une de ces catégories d'intolérance, et notamment les causes des troubles du *premier degré* qui se manifestent immédiatement ou peu de temps après la première injection. Nous avons vu que ces troubles et le degré de leur gravité doivent être attribués à la richesse plus ou moins grande du plasma en sels et plus particulièrement en phosphates ou carbonates de chaux, qui forment avec les arsénobenzènes des composés insolubles et peuvent déterminer ainsi des embolies dans les capillaires.

Ce qu'il importe surtout de faire remarquer et ressortir ici, c'est que les troubles les plus légers (simple céphalée, un frisson ou une élévation de température de un degré pendant 1 ou 2 heures) et les plus graves crises nitritoïdes sont produits par les mêmes causes, que les différences sont purement quantitatives et aussi que cette intolérance passagère *s'atténue à chaque injection*, même si les doses successives sont chaque fois plus élevées. Ainsi, par exemple, si, à la suite de la pre-

mière injection de 0,10 centigrammes, on note une fièvre de 38°5, la deuxième injection de 0,15 centigrammes, faite 3 ou 4 jours après, ne sera suivie que d'une élévation de température de 38°; à la troisième injection de 0,20 centigrammes il n'y aura que 37°5, aux injections suivantes de 0,25 et 0,30 centigrammes, il n'y aura que des élévations de température à peine appréciables ou pas du tout. Très souvent, il n'y a de réaction qu'après la première injection.

L'expérience sur les lapins donne, à ce sujet, des résultats d'un très grand intérêt théorique et pratique :

EXPÉRIENCE IV. — On injecte à un lapin 0,20 centigrammes de 606 *monosodique*. Il succombe en quelques secondes après quelques soubresauts convulsifs.

Un deuxième lapin reçoit une première injection de 0,03 centigrammes de la même solution, qu'il supporte sans aucun trouble; il supporte aussi sans trouble appréciable, quelques heures après, une deuxième injection de 0,25 centigrammes de la même solution *monosodique*.

EXPÉRIENCE V. — Une série de lapins reçoivent dans les veines 0,20 à 0,25 centigrammes de luargol *disodique* qu'ils supportent sans aucune réaction apparente, 5 à 30 jours après, ces lapins supportent aussi sans réaction une dose de 0,20 centigrammes de 606 *monosodique* qui tue les témoins en quelques instants.

Chez l'homme, on peut, bien entendu, trouver des exceptions à cette règle, mais ces exceptions peuvent être facilement expliquées par des écarts de régime ou une excitation quelconque.

Les observations et les expériences précitées nous permettent donc de conclure que, si aucune cause étrangère ne vient troubler la marche régulière de ces réactions, *les choses se passent comme si la quantité des produits, causes de l'intolérance, qui sont contenus dans le plasma du malade traité, diminuait à chaque injection, ou bien que les bases organiques qui solubilisent les précipités s'accumulent dans le sang ou y apparaissent plus rapidement et en quantité plus grande après chaque injection.*

Chacune de ces deux réactions peut à elle seule aboutir au même résultat et leur coexistence est aussi possible; toutefois la longue durée de l'immunité acquise après une première injection nous fait penser que cette immunité est due principalement à l'accumulation ou plutôt à la formation constante dans le sang des produits solubilisants et, dans ce cas, une première injection serait *vaccinante* pour les injections suivantes dans le sens propre de ce mot, c'est-à-dire que cette première injection aurait pour résultat de *stimuler l'organisme à produire des substances capables de le protéger contre les dangers des injections suivantes*.

Les accidents du premier degré ne sont jamais suivis d'une issue fatale, on peut les prévenir ou les atténuer par l'adrénaline suivant le conseil de M. Milian, et les médecins habitués à l'emploi des arsénobenzènes n'y attachent pas une importance exagérée.

« Il en est tout autrement — nous disait souvent M. L. Fournier, qui nous a permis, avec beaucoup de bonne grâce, de suivre dans son service, à l'hôpital Cochin, le traitement par le luargol de plus de 3.000 malades — de ces accidents tardifs, que nous n'avons heureusement jamais eu l'occasion d'observer chez nous, dont les premiers symptômes apparaissent 2 à 8 jours après la deuxième ou une quelconque des injections suivantes et qui sont quelquefois mortels. Ce sont ces accidents qui, bien que très rares (on en compte un pour des milliers de cas traités) nous font hésiter à employer des doses convenables pour obtenir une guérison radicale de nos malades, parce que rien, jusqu'à présent, ne nous a permis de prévoir lequel de nos malades sera un intolérant et à quel moment du traitement il peut le devenir. Ce qu'il faudrait donc trouver pour obtenir des guérisons plus fréquentes, comme on guérit certaines trypanosomiasés des animaux d'expérience (1), ce sont les causes de ces accidents tardifs, toujours très dangereux, et les moyens de les éviter ou tout au moins de les prévoir. »

Je n'ai jamais eu l'occasion d'observer chez l'homme un de ces cas d'intoxication grave ou mortelle que je rangerai dans la *deuxième catégorie d'intolérances*.

(1) J. DANYSZ, Traitement des trypanosomiasés, etc. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, t. CLIX, p. 452, 24 août 1914.

Pour fixer les idées, nous citerons un de ces cas décrits par M. Paul Ravaut dans le *Journal médical français* du 15 octobre 1911 :

Jeune femme de dix-huit ans, robuste, sans tare, atteinte de syphilis secondaire, enceinte de trois mois. Première injection intraveineuse de 0,40 centigrammes bien supportée. Deuxième injection intraveineuse de 0,50 centigrammes cinq jours après. Le lendemain, agitation, congestion de la face.

Trois jours après la seconde injection, brusquement, élévation rapide de la température à 40°, crises épileptiformes, coma, stertor, mort quatorze heures après. Pendant cette période de coma, la malade est sondée et les urines paraissent normales, sans albumine.

Autopsie. — *Congestion de tous les viscères.* Le foie et les reins sont peu altérés histologiquement. *Congestion et hémorragie microscopiques des poumons et du tube digestif.*

M. Paul Ravaut cite encore six autres observations analogues, dans lesquelles c'est toujours la deuxième injection qui a provoqué la crise fatale.

Il est à remarquer que dans ces sept cas les doses employées étaient relativement fortes : 0,40 à 0,60 centigrammes pour la première et la deuxième injection ; que la deuxième injection avait été faite à 3 à 40 jours après la première, que les premiers symptômes alarmants n'apparaissent que 1 à 3 jours et le coma à 3 à 5 jours après l'injection.

M. Paul Ravaut (1) fait suivre ces observations des réflexions suivantes : « Il suffit de jeter un coup d'œil sur ces sept observations pour voir qu'elles sont toutes superposables. Il s'agit chaque fois de sujets jeunes, robustes, sans tares viscérales, qui, pour une syphilis récente, reçoivent une première injection de 606 ; elle est bien supportée et quelques jours après on pratique une seconde injection. Cette dernière est moins bien tolérée : on note des vomissements, de la congestion de la face, de l'agitation, de l'élévation de température, puis entre le 3^e et le 5^e jour, apparaissent des convulsions épileptiformes, [le malade tombe dans le coma et meurt avec une respiration stertoreuse 12 à 24 heures après le début des accidents.

« A l'autopsie on retrouve dans tous les cas *une congestion intense de tous les viscères, des hémorragies interstitielles* et des altérations viscérales variées. »

(1) P. RAVAUT, Sur un type spécial d'accidents nerveux et cutanés, etc. *Bulletins et Mémoires de la Soc. méd. des Hôpitaux*, séance du 17 novembre 1911, p. 367.

Cette intolérance tardive, qui s'est manifestée dans les cas cités par M. Ravaut à la suite d'une deuxième injection d'une dose relativement élevée, supérieure, pour la 1^{re} et la 2^e injection, à 0,40 centigrammes, peut se manifester après la 3^e, 4^e ou 6^e injection d'une série de doses plus faibles, de 0,20 à 0,40 centigrammes.

En compulsant un certain nombre de ces observations et des procès-verbaux d'autopsies publiés jusqu'à présent, et après avoir éliminé les cas douteux dans lesquels la mort du malade a pu être causée par un défaut de fonctionnement du foie ou du rein, on peut résumer l'évolution de ces accidents tardifs de la façon suivante :

1^o L'intolérance ne diminue pas dans le cours du traitement; au contraire, la durée et la gravité des troubles augmentent à la deuxième injection ou aux injections qui suivent.

2^o Les troubles, qui débutent par des nausées ou des vomissements, continuent à se manifester par des céphalées, courbatures, urticaires ou éruptions scarlatiniformes, et par des températures voisines de 40°, qui peuvent persister pendant 2 à 3 jours et se terminer quelquefois par des convulsions et le coma.

3^o A l'autopsie on trouve une congestion de tous les viscères, des hémorragies dans le poumon, le foie, le rein, le tube digestif, le système nerveux central.

Les manifestations pathologiques et leurs causes sont donc les mêmes dans les crises du premier degré et dans les accidents tardifs; *ce qui diffère, c'est la durée de la crise* qui n'est que de quelques minutes ou quelques heures dans le premier cas, de quelques jours dans le second et *c'est la durée de la crise qui est la cause de la gravité et de la généralisation des lésions.*

Nous sommes donc obligés d'admettre qu'il se passe ici un phénomène exactement contraire à ce que nous avons constaté pour l'intolérance de la première catégorie : *le précipité ne se redissout pas, parce que la quantité des produits précipitants contenus dans le sang augmente, ou parce que les produits dissolvants ne se forment pas en quantité suffisante.*

On peut reproduire ces crises chez les animaux d'expérience par l'injection de doses encore bien tolérées, mais relativement

beaucoup plus fortes (0,05 à 0,10 centigrammes par kilogramme chez le lapin au lieu de 0,005 milligrammes à 0,01 centigramme par kilogramme chez l'homme), en faisant suivre les injections d'arsénobenzène par des injections de 0,40 à 0,60 centigrammes de biphosphate ou de glycérophosphate de calcium, qui, seuls, sont aussi très bien tolérés, ainsi que nous l'avons vu dans l'expérience III.

On voit alors des crises caractérisées par tout l'ensemble des symptômes que nous connaissons apparaître 4 à 6 heures après l'injection des phosphates. Chez un certain nombre d'animaux ces crises sont rapidement fatales; chez d'autres, elles peuvent durer plusieurs heures et les animaux peuvent revenir à l'état normal.

Il n'est guère possible d'obtenir par l'expérience une diminution des produits solvants, mais il est bien probable que l'hypersensibilité est provoquée plutôt par le manque des produits solvants que par une surproduction des précipitants.

Quelles peuvent être les causes de ces différences dans les réactions de l'organisme? Pourquoi l'organisme acquiert-il une certaine immunité dans l'immense majorité de cas et devient-il, au contraire, plus sensible ou anaphylactisé dans certains autres?

Des analyses plus précises des réactions biologiques et chimiques des liquides et des organes nous l'apprendront sans doute et nous espérons pouvoir reprendre cette étude prochainement.

Résumé. — Quelles que soient les considérations théoriques que les observations et expériences qui précèdent peuvent suggérer, nous n'avons pour le moment d'autre but que de dégager de cette étude les faits suivants :

1° Les arsénobenzènes ne peuvent être éliminés de l'organisme qu'après avoir été transformés en composés solubles dans les milieux neutres et non précipitables par les sels, c'est-à-dire après avoir passé de l'état colloïdal à l'état de sels qui n'ont plus aucune affinité pour les substances de l'organisme.

2° Cette transformation consiste en deux réactions successives : formation d'un précipité et redissolution de ce précipité.

3° La formation du précipité peut causer des troubles plus

ou moins légers ou graves suivant la quantité des substances précipitées et le temps pendant lequel elles restent sous cette forme.

4° La solubilisation du précipité résulte très probablement de la combinaison des arsénobenzènes avec certaines bases organiques et de leur sulfonation qui a pour résultat de former ainsi des composés très stables, solubles dans des milieux neutres et qui ne précipitent pas par les sels.

5° Une première injection immunise l'organisme, dans la grande majorité de cas, contre la réaction précipitante des injections suivantes, ce qui indique que la première injection provoque dans l'organisme une formation continue des produits solubilisables.

6° Dans certains cas, très rares, il y a, au contraire, inhibition de la fonction de sécrétion des produits solubilisants et l'organisme devient plus sensible à la deuxième injection qu'il ne l'était à la première.

De l'ensemble de ces faits, on peut dégager les conseils suivants pour l'emploi des arsénobenzènes dans la pratique médicale :

1° Commencer le traitement par l'injection d'une très faible dose (0,01 à 0,03 centigrammes) qui vaccinera l'organisme et lui permettra de supporter sans réaction les injections suivantes.

2° Observer soigneusement les réactions qui peuvent se produire après l'injection suivante qui doit être faite aussi à petite dose et que l'on peut faire 1 à 4 jours après la première. Si cette deuxième injection est aussi bien ou mieux supportée que la première, on peut continuer le traitement et augmenter progressivement les doses sans crainte de complications. Dans le cas contraire, il serait préférable d'interrompre le traitement pendant 8 à 15 jours ou d'injecter une ou plusieurs doses vaccinales de 5 à 10 milligrammes. Nous croyons pouvoir ajouter que les crises tardives, généralement très graves, qui se prolongent pendant plusieurs jours, pourraient très probablement être combattues avec succès par l'injection d'une ou plusieurs doses vaccinales, dès l'apparition des premiers symptômes alarmants.

NOTE

SUR LES RÉSULTATS DE 12.000 HÉMOCULTURES

par A. LEBŒUF, médecin-major de 2^e classe,
et P. BRAUN, médecin aide-major de 2^e classe.

Au laboratoire de bactériologie de l'Hôpital Central de Contagieux de B..., où l'on recevait des malades évacués des lignes et des cantonnements de l'Argonne, nous avons pratiqué, de juillet 1915 à fin juin 1916, 12 028 hémocultures en bile. Le nombre considérable de ces analyses nous a permis, d'une part, de suivre d'une manière très rigoureuse durant ce laps de temps la marche des infections typhoïdiques parmi les troupes de cette région et, d'autre part, d'en déduire certaines conclusions relatives au diagnostic de ces infections, ainsi qu'à la valeur prophylactique de la vaccination antityphoïdique et antiparatyphoïdique. Notre intention est d'exposer brièvement dans cette Note ces divers résultats.

Nous avons opéré un total de 12.028ensemencements de sang, la majeure partie de ces prises étant faites sur des malades entrant à l'hôpital, quelques centaines sur des sujets en traitement depuis plusieurs jours dans les salles. Ces 12.028 hémocultures nous ont donné 3.819 différenciations, soit environ 30 p. 100 de résultats positifs, mais ce pourcentage n'a rien d'absolu, car de *très nombreuses* hémocultures restées négatives ont été faites chez des individus qui se montrèrent par la suite atteints des affections les plus diverses (tuberculoses aiguës, méningites, pneumonies, dysenteries, courbatures fébriles, etc.). Envisagées dans leur ensemble, ces 3.819 différenciations nous ont donné :

Bacille d'Eberth. . .	386 fois.	soit : 40,08 p. 100
Paratyphique B . . .	552 —	— 44,41 p. 100
Paratyphique A . . .	2.881 —	— 75,51 p. 100
	<hr/> 3.819	

Mais ce résultat global n'a par lui-même qu'un intérêt assez restreint au point de vue épidémiologique, bien que montrant déjà l'énorme prédominance des cas enregistrés de paratyphoïde A; il doit être étudié dans le détail en établissant pour chaque mois le pourcentage des espèces microbiennes observées; c'est ce que nous avons fait en dressant le tableau I, dont nous allons passer successivement en revue chacune des parties. A ce tableau nous avons estimé utile d'ajouter, pour avoir un aperçu épidémiologique à peu près complet, les pourcentages de 98 résultats positifs provenant de 222 hémocultures pratiquées par M. le médecin-major Lortat-Jacob en novembre, décembre 1914, janvier, février 1915, ainsi que de 167 différenciations obtenues en avril, mai et juin 1915 (toujours dans le même laboratoire) par l'un de nous et J. Bounafous. Notons également ici que ce dernier a travaillé avec nous jusqu'aux premiers jours d'octobre 1915, et que, de novembre 1915 au 1^{er} mai 1916, M. le médecin aide-major G. Lévy nous a prêté son concours pour les prises de sang.

Avant de passer à l'étude analytique du tableau I, il convient de faire remarquer que seuls les pourcentages ont une entière importance pour toute la série, car les chiffres portés dans la colonne « nombre d'hémocultures » ne correspondent à la totalité des sujets, dont le sang devait êtreensemencé, qu'à partir de la mi-septembre 1915, c'est-à-dire à dater du moment où le laboratoire eût été mis à même de suffire au nombre considérable d'analyses qu'il avait à effectuer; à partir d'octobre 1915 les chiffres prennent en eux-mêmes toute leur valeur.

Ces réserves faites, nous observons pour les trois microbes en cause les variations suivantes :

Quelques mois après le début de la campagne, il y a presque uniquement du bacille d'Eberth qui s'observe (hémocultures du D^r Lortat-Jacob) dans 90,4 p. 100 des cas; puis une baisse régulière s'établit, et en décembre 1915, alors que *tous les sujets fébriles entrant à l'hôpital avaient leur sangensemencé*, on ne le trouve plus que 5 fois sur 492 hémocultures positives, soit dans 1,1 p. 100 des cas. A partir de janvier 1916, la courbe remonte; nous assistons à une ascension à peu près progressive et, en juin 1916, nous notons 44 fois le bacille d'Eberth, c'est-à-dire dans 22,6 p. 100 des hémocultures positives.

Tableau I.

MOIS	TYPHIQUE	PARA B	PARA A	NOMBRE D'HÉMO- CULTURES	NOMBRE de DIFFÉRENCES	RÉSULTATS POSITIFS p. 100	EXPÉRIMENTATEURS
Nov., déc. 1914 et Janv., fév. 1915.	93 90,4 0/0	5 9,6 0/0	0 0 0/0	222	98	Dr Lortat-Jacob.
Avril 1915. . . .	20 58,8 0/0	7 20,6 0/0	7 20,6 0/0	34	P. Braun, J. Bounafous.
Mai 1915	28 65,1 0/0	13 30,25 0/6	2 4,65 0/0	43	
Juin 1915	58 63 0/0	28 30,5 6/0	6 6,5 0/0	92	
Juillet 1915 . . .	57 33,7 0/0	43 25,4 0/0	69 40,9 0/0	436	169	A. Lebœuf, P. Braun, J. Bounafous
Août 1915. . . .	57 14,2 0/0	86 26,5 0/0	208 59,3 0/0	737	331	
Septembre 1915.	63 12,2 0/0	109 38 0/0	217 53,8 0/0	970	389	
Octobre 1915 . .	22 3,9 0/0	113 19,8 0/0	429 76,3 0/0	1.372	564	A. Lebœuf, P. Braun.
Novembre 1915.	42 1,88 0/0	36 5,69 0/0	584 92,43 0/0	1.263	632	47,03 0/0	
Décembre 1915.	5 4,4 0/0	34 7,5 0/0	453 91,4 0/0	1.414	492	
Janvier 1916. . .	28 7,6 0/0	20 5,5 0/0	319 86,9 0/0	1.083	367	A. Lebœuf, P. Braun, G. Lévy.
Février 1916 . .	8 4,8 0/0	10 6 0/0	118 89,2 0/0	86	166	
Mars 1916. . . .	14 16,3 0/0	7 8,2 0/0	64 75,5 0/0	1.028	85	8,2 0/0	
Avril 1916. . . .	34 20,6 0/0	22 12,3 0/0	109 66,1 0/0	937	163	17,1 0/0	A. Lebœuf, P. Braun.
Mai 1916	41 17,1 0/0	32 13,1 0/0	171 69,8 0/0	877	245	27,9 0/0	
Juin 1916	44 22,6 0/0	40 20,6 0/0	110 56,8 0/0	803	194	24,1 0/0	
	386	552	2.881	12.028	3.819		

Le paratyphique B, en très faible proportion au début (5 fois sur 98 hémocultures positives, soit 9,6 p. 100), augmente rapidement pour atteindre un pourcentage de 30 p. 100 en mai 1915: il reste alors à peu près stationnaire en juin, juillet, août et septembre, puis en octobre une baisse s'accuse (19,8 p. 100) et se précise brutalement en novembre (36 paratyphiques B sur 632 hémocultures, soit 5,69 p. 100); il demeure ensuite à peu près de niveau en décembre, janvier, février et mars, pour remonter en avril et mai, et arriver à 20,6 p. 100 en juin 1916.

Quant au paratyphique A, il semble inconnu en novembre, décembre 1914, janvier et février 1915; nous manquons de renseignements précis sur mars 1915; en avril 1915 P. Braun et J. Bounafous relèvent sa présence; sa proportion, de 4,65 p. 100 en mai 1915 (le chiffre de 20,6 p. 100 pour avril 1915 devant être considéré comme erratique et dû au petit nombre d'hémocultures pratiquées), s'accroît très vite, atteint 92 p. 100 en novembre 1915 et se maintient à peu près à ce taux jusqu'en mars 1916, époque à laquelle s'affirme une diminution qui le conduit à 56,8 p. 100 en juin 1916.

Si nous cessons de considérer les pourcentages pour avoir en vue les chiffres absolus (et nous pouvons le faire à partir d'octobre 1915, l'hémoculture étant dès lors systématiquement pratiquée), nous notons les faits suivants. Le bacille d'Eberth, isolé 22 fois en octobre 1915 sur 1.372 hémocultures, ne l'est plus que 12 fois en novembre et 5 fois en décembre sur 1.414 ensemencements de sang; puis il se met à augmenter progressivement de fréquence et se rencontre 44 fois sur 803 hémocultures en juin 1916. Le paratyphique B, observé 113 fois sur 1.372 hémocultures en octobre 1915, subit une chute brusque en novembre (36 isollements), diminue régulièrement jusqu'au mois de mars 1916 (7 isollements), puis remonte en avril et mai, et se trouve 40 fois sur 803 hémocultures en juin 1916. En ce qui concerne le paratyphique A, noté 429 fois sur 1.372 hémocultures en octobre 1916, il est isolé 584 fois en novembre sur 1.365 hémocultures pour ne l'être plus que 110 fois sur 803 hémocultures en juin 1916, après avoir passé par un minimum de 64 isollements sur 1.028 hémocultures en mars 1916.

Nous avons pratiqué un nombre considérable de séro-diagnostic sur des sérums provenant de sujets dont les hémocultures étaient négatives, et qui cependant se trouvaient cliniquement en puissance d'état typhoïde : les pourcentages ainsi obtenus se sont, à peu de chose près, montrés les mêmes que ceux donnés par les hémocultures ; la différence a porté sur les paratyphiques B qui se sont montrés un peu plus nombreux (il nous semble que ce soit le paratyphique B qui ait la phase d'infection sanguine la plus courte, la plus difficile à saisir).

Comment peut-on essayer d'expliquer les diverses variations que nous venons de passer en revue ? Le bacille d'Eberth, avons-nous constaté, presque seul pendant l'hiver 1914-1915, tombe à 1,1 p. 100 en décembre 1915 ; l'énoncé de cette simple proposition nous permet d'écarter d'emblée la seule action d'une influence saisonnière qui, sans doute, s'est manifestée au cours de l'hiver 1915-1916, mais n'a joué en fait qu'un rôle très restreint. Le gros facteur de cette quasi-disparition a été la pratique largement répandue de la vaccination antityphique, le nombre des sujets *entièrement et régulièrement vaccinés* s'accroissant à mesure que le nombre des cas à bacilles typhiques diminuait. Et c'est ainsi qu'en novembre et décembre nous n'observions *pas un seul sujet régulièrement vacciné* sur les typhiques isolés, ainsi que le montrent nettement les tableaux II et III ci-dessous.

Tableau II (novembre 1915). — B. TYPHIQUE.

NUMÉROS D'HÉMOCULTURE	NOMS ET PRÉNOMS	VACCINATIONS
2.669	C... (Jean-Marie)	x.
2.741	J... (Arsène)	3, les 5, 11 et 18 mars 1915.
2.763	D... (Henry)	2, en octobre.
3.140	T... (Auguste)	2, en ?
3.314	P... (Henri)	Néant.
3.347	B... (Victor)	2, en ?
3.366	L... (Henri)	5, douteuses.
3.596	C... (Armand)	3, en décembre 1914.
3.843	M... (Adolphe)	Néant.
3.959	J... (Alexis)	2, en septembre 1914.
3.961	G... (Antoine)	Néant.
3.969	J... (Charles)	Néant.

Tableau III (décembre 1915). — B. TYPHIQUE.

NUMÉROS D'HÉMOCULTURE	NOMS ET PRÉNOMS	VACCINATIONS
4.371	P... (Georges)	5, douteuses.
4.386	E... (Maurice).	2, en x.
4.408	C... (Louis).	Néant.
4.599	M... (Alexis)	1, en novembre 1915.
5.022	B... (Armand).	3, en x.

Donc, en décembre 1915, la vaccination antiéberthienne paraît toute-puissante; mais, en 1916, le nombre des cas de typhoïde se met à augmenter régulièrement jusqu'en juin (époque de nos dernières observations). Le balancement saisonnier n'a évidemment pas été étranger à cette augmentation, mais, pour que son action ait pu se faire sentir, il a certainement fallu se trouver en présence de sujets dont l'état d'immunisation était insuffisant. Pour nous en rendre compte, nous avons fait le relevé des vaccinations des cas à bacille typhique observés; nous donnerons seulement ici les relevés de mai et juin 1916 (tableaux IV et V). Leur examen nous montre qu'à part les sujets n^{os} 9983, 10242, 10277, 10712, 10770 (soit 5 exceptions sur 85 isolements), il s'agissait de malades ou bien non vaccinés, ou bien insuffisamment vaccinés, ou bien ayant reçu leurs quatre vaccinations antiéberthiennes depuis plus d'un an (ces derniers, d'ailleurs, en assez petit nombre). Il paraît donc que, sur un chiffre *très restreint* d'organismes fortement débilités par les fatigues de la campagne, l'immunisation résultant de la vaccination antiéberthienne faiblit au bout d'environ une année.

Plus délicate à résoudre en apparence, la question du développement de l'épidémie des paratyphoïdes et surtout de la paratyphoïde A nous paraît en réalité aisée à comprendre, si l'on s'en rapporte simplement aux faits précis, et si l'on consent à ne pas s'aventurer dans des théories sans bases sérieuses. Nous avons entendu bien des fois avancer que la manifestation presque explosive de paratyphoïdes A était le *résultat de la vaccination antiéberthienne*. Or, pour nos mois les plus chargés

Tableau IV. — VACCINATIONS DES CAS A B. TYPHIQUES, *de mai 1916.*

NUMÉROS D'HÉMOLOGIE	NOMS ET PRÉNOMS	VACCINATIONS
9.912	J... (Jean) . . .	Néant.
9.916	A... (Joseph) . .	4 T. en 1913, — 3 AB, en février 1916.
9.930	B... (Jules) . . .	Néant.
9.970	G... (Victor) . . .	3 T. en mars 1915.
9.983	T... (Georges) . .	4 T. en juillet 1915.
9.998	D... (Albert) . . .	4 T. en février 1915.
10.056	M... (Antoine) . .	4 T. en mars 1915.
10.071	B... (Hébert) . . .	4 T. en mars 1915.
10.074	G... (Eugène) . . .	4 T. en 1914, — 3 AB, en 1916.
10.104	P... (Jean)	2 T. en mars 1915.
10.134	P... (Antoine) . .	4 T. en mars 1915.
10.139	F... (Fleury) . . .	3 T. en 1913, — 4 TAB, en janvier 1916.
10.164	J... (Victor)	4 T. en mars 1915.
10.207	M... (Georges) . . .	2 T. en février 1915.
10.223	B... (Joseph) . . .	3 T. en octobre 1914.
10.239	L... (Gabriel) . . .	2 T. en décembre 1914.
10.242	M... (Marcel) . . .	4 TAB, en janvier 1915.
10.246	M... (Constant) . .	4 T. en 1914.
10.248	D... (Henri)	2 T. en septembre 1915.
10.271	D... (Joseph) . . .	Néant.
10.277	A... (François) . .	4 T. en 1914, — 4 TAB, en déc. 1915.
10.288	P... (François) . .	3 T. en mars 1915.
10.291	L... (Victor)	Néant.
10.299	G... (Dominique) . .	3 T. en 1914.
10.316	S... (Eugène) . . .	4 T. en février 1915.
10.362	L... (Edmond) . . .	Néant.
10.386	G... (Renaud) . . .	4 T. en avril 1915.
10.444	D... (Louis)	4 T. en février 1915.
10.470	M... (Henri)	1 T. en octobre 1915.
10.477	L... (Jean)	3 AB, en janvier 1916.
10.562	B... (François) . .	3 T. en 1914.
10.566	D... (Clément) . . .	2 T. en avril 1915 — 3 AB (28 déc. 1915-17-31 janvier 1916).
10.630	Colonel...	Néant.
10.638	T... (Gaston) . . .	3 AB, en mars 1916.
10.691	R... (Jean)	Néant.
10.703	B... (Jean)	4 T. en mars 1915.
10.710	L... (Blaise)	3 T. en sept. 1915, 3 AB, en mars 1916.
10.712	S... (Mathieu) . . .	4 T. en juil. 1915, — 2 AB, en janv. 1916.
10.761	G... (Désiré) . . .	4 T. en 1915.

en paratyphique A, c'est-à-dire pour novembre et décembre 1915, nous avons établi le dossier vaccinal antiéberthien des malades présentant une paratyphoïde A et voici ce que nous avons observé :

Novembre 1915. — 59 paratyphoïdiques A sur 584 n'ont subi aucune vaccination antiéberthienne, soit environ 1/10.

Décembre 1915. — 47 paratyphoïdiques A sur 453 n'ont subi aucune vaccination, soit encore environ 1/10.

Tableau V. — VACCINATIONS DES CAS A B. TYPHIQUES, de juin 1916.

NUMÉROS D'HÉMOCULTURE	NOMS ET PRÉNOMS	VACCINATIONS
10.770	L... (Adolphe)	4 T, en 1915, — 4 TAB, en 1916.
10.785	P... (Georges). . . .	4 T, en mars 1915. — 3 AB, en février 1916.
10.832	A... (Jules)	Néant.
10.833	B... (Pierre). . . .	3 T, en mai 1915.
10.851	D... (Henri). . . .	3 T, en décembre 1914.
10.879	B... (Claudius). . . .	2 T, en mai 1915.
10.956	D... (François). . . .	3 T, en 1914.
10.959	M... (Paul). . . .	Néant.
10.965	B... (Emile). . . .	4 T, en janvier 1915.
10.973	T... (Eugène). . . .	Néant.
10.981	M... André). . . .	Néant.
11.004	A... (Georges). . . .	1 T, en 1914.
11.024	B... (Noël). . . .	3 T, en août 1915.
11.064	T... (Emile). . . .	Néant.
11.088	L... (Antoine). . . .	Néant.
11.107	B... (Jean). . . .	Néant.
11.113	B... (Henri). . . .	4 T, en septembre 1912.
11.188	N... (Pierre). . . .	1 T, en juin 1915.
11.222	P... (Pierre). . . .	4 T, en 1914.
11.228	R... (Paul). . . .	2 T, en août 1915.
11.227	D... (Pierre). . . .	4 T, en avril 1915.
11.263	V... (Auguste). . . .	2 T, en 1914.
11.266	M... (Léonard). . . .	Néant.
11.284	J... (Alphonse). . . .	2 T, en décembre 1914.
11.273	P... (Anthème). . . .	3 T, en janvier 1915.
11.297	C... (Ismaël). . . .	3 T, en octobre 1914.
11.308	D... (Jean-Baptiste). . . .	3 AB, en février 1915.
11.309	B... (Jean-Baptiste). . . .	4 T, en 1914, — 1 AB, en janvier 1916.
11.305	C... (Auguste). . . .	1 T, en janvier 1915.
11.306	D... (Gabriel). . . .	2 T, en 1914.
11.313	A... (Alfred). . . .	2 T, en février 1915.
11.351	P... (Augustin). . . .	3 T, en mai 1915.
11.352	P... (Paul). . . .	5 T, en février 1915?
11.365	L... (Marcel). . . .	3 T, en janvier 1915.
11.380	A... (Philippe). . . .	4 T, en décembre 1914, — 2 T, en février 1915.
11.386	M... (François). . . .	2 T, en janvier 1915.
11.396	N... (Charles). . . .	4 T, en avril 1915, — 3 AB, en novembre 1915.
11.436	M... (Auguste). . . .	3 T, en mars 1915, — 3 AB, en mars 1916.
11.448	C... (Georges). . . .	2 T, en juin 1915.
11.458	V... (Marcel). . . .	4 T, en février 1915, — 3 AB, en 1916.
11.466	F... (Léon). . . .	Néant.
11.486	N... (François). . . .	4 T, en 1914, — 2 T, en mars 1915.
11.507	F... (Henri). . . .	3 T, en décembre 1914, — 2 AB, en février 1916.
11.512	D... (Jean). . . .	4 T, en février 1916. — 1 AB, en 1916.

Or cette proportion de 1/10 de sujets n'ayant reçu aucune injection antiéberthienne était celle que l'on notait également à cette époque chez les sujets atteints d'affections quelconques.

Les mêmes faits s'observaient pour les paratyphoïdes B. La conclusion s'imposait formelle : la prédominance des paratyphoïdes et surtout de la paratyphoïde A n'était pas spéciale aux malades ayant reçu des injections de vaccin antiéberthien.

Les choses doivent, selon nous, se comprendre de la façon suivante : les paratyphoïdes et surtout la paratyphoïde A ont pu prendre un semblable développement grâce aux conditions épidémiologiques de divers ordres créées par la campagne actuelle; il se passe là un fait exactement du même ordre que celui qui se produit pour l'extension de la dysenterie amibienne autochtone, laquelle était plus qu'une rareté avant la guerre. La vaccination antiéberthienne n'exerce aucune action immunisante contre les paratyphoïdes, mais n'en détermine pas davantage le développement; sans la vaccination antityphoïdique cette poussée de paratyphoïdes se serait également produite, mais, en raison du peu de gravité qu'affectent, en général, les paratyphoïdes A, aurait été en partie masquée par les manifestations d'une formidable épidémie de fièvre typhoïde qui avait si bien débuté en 1914 et a été heureusement coupée dans la racine. Nous partageons entièrement à cet égard l'avis de Rimbaud (1).

Ceci posé, voyons quelle a pu être l'influence des vaccinations antiparatyphiques sur la marche des infections paratyphoïdes. Dans la région où nous opérons nos examens, ces vaccinations ont été commencées en décembre 1915, mais avec une marche assez lente, et ce n'est que vers le mois de mars 1916 que nous avons commencé à rencontrer un nombre intéressant de sujets ayant reçu leurs 3 AB ou leurs 4 TAB. Or, l'examen du tableau I montre que la diminution des paratyphoïdes a commencé avant que l'influence de la vaccination antiparatyphique ait pu commencer à se faire sentir (en octobre 1915, 113 paratyphiques B et 429 paratyphiques A sur 4.372 hémocultures, et en février 1916, 40 paratyphiques B et 148 paratyphiques A sur 986 hémocultures); il convient, croyons-nous, de rapporter cette baisse à l'action des mois d'hiver. Au printemps les paratyphoïdes ont de nouveau tendance à augmenter

(1) RIMBAUD, *Presse médicale*, 11 novembre 1915.

de nombre, mais d'une façon relativement faible et c'est là, sans doute, que commence à se dessiner le rôle heureux de la vaccination antiparatyphique. Nous avons dressé pour les mois d'avril et mai les tableaux des paratyphoïdiques A et B d'après leurs vaccinations; nous les reproduisons ci-dessous.

Mois d'avril 1916.

BACILLE ISOLÉ	PAS DE VACCINATION ANTI- PARATYPHOÏDIQUE	VACCIN TAB			VACCIN AB	
		1-2 vaccinat.	3 vaccinat.	4 vaccinat.	1-2 vaccinat.	3 vaccinat.
Paratyphique A.	87	0	2	6	8	6
Paratyphique B.	18	2	0	0	1	1

Mois de mai 1916.

BACILLE ISOLÉ	PAS DE VACCINATION ANTI- PARATYPHOÏDIQUE	VACCIN TAB			VACCIN AB	
		1-2 vaccinat.	3 vaccinat.	4 vaccinat.	1-2 vaccinat.	3 vaccinat.
Paratyphique A.	131	2	6	4	16	12
Paratyphique B.	18	3	1	3	3	4

soit au total pour les deux mois :

BACILLE ISOLÉ	PAS DE VACCINATION ANTIPARATYPHOÏDIQUE	VACCINATION ANTIPARATYPHOÏDIQUE incomplète	VACCINATION ANTIPARATYPHOÏDIQUE complète
Paratyphique A.	215	34	28
Paratyphique B.	36	10	8

Ces chiffres montrent que, si la vaccination antiparatyphoïdique ne confère pas une immunité absolue, elle n'en a pas

moins une influence certaine et doit être poursuivie avec persévérance. Enfin, les faits que nous avons relatés ci-dessus, relatifs à la baisse d'immunisation procurée par la vaccination anti-éberthienne, posent l'indication qu'à l'avenir toutes les vaccinations devront se faire avec du vaccin mixte complet TAB, même chez les sujets ayant été vaccinés complètement au vaccin anti-éberthien.

Distribution géographique. — Nous avons vainement cherché à établir qu'une loi quelconque pût présider à la distribution géographique de l'épidémie ou des différentes espèces bacillaires observées. La formule de Sacquépée, Brunet et Weissenbach (1) : — bacille d'Eberth le long des cours d'eau, paratyphiques sur les hauteurs —, s'est trouvée complètement en défaut dans la zone d'où provenaient les malades dont nous avions à pratiquer l'hémoculture : cette conclusion concorde avec les observations faites par Dévé (2), Leger, Abt et Dumont (3) dans d'autres zones.

Associations de bacilles du groupe typhoïdique. — La présence simultanée de deux bacilles du groupe typhoïdique chez le même malade ne nous a pas semblé être d'une grande fréquence, du moins en ce qui concerne la constatation directe d'espèces microbiennes différentes. Il est vrai que le travail considérable que nous avons à fournir par ailleurs ne nous a pas permis de diriger des recherches systématiques en ce sens et que nous avons dû nous contenter de ce que le hasard des examens pouvait nous mettre sous les yeux. Une fois nous avons isolé dans le sang d'un [malade du paratyphique A et du paratyphique B, qui ont également été retrouvés dans les selles par la coproculture. Nos ensemencements d'autopsie nous ont fait, dans 5 cas, déceler dans la bile du cadavre un bacille du groupe typhoïdique différent de celui qui avait été isolé dans le sang du malade. Il est probable que ces associations sont plus nombreuses : elles doivent expliquer les agglutinations complexes ou même para-

(1) SACQUÉPÉE, BURNET et WEISSENBACH, *Réunion méd.*, IV^e armée, 13 août 1915.

(2) DÉVÉ, V^e armée, 13 septembre 1915.

(3) LEGER, ABT et DUMONT, V^e armée, 13 septembre 1915.

doxales que nous avons observées chez un certain nombre de nos typhoïdiques.

Espèces aberrantes. — Nous nous sommes préoccupés de la question des espèces aberrantes (cocci, bacilles prenant le Gram) signalées par divers auteurs dans le sang de leurs malades : Sacquépée et Lenglet (1), Sacquépée, Burnet et Weissenbach (2), Sartory et Ph. Lasseur (3), R. Bénard (4), Lebrun et Portier (5), H. Bourges, R. Lancelin et P.-R. Joly (6).

Nous n'avons jamais rencontré le bacille Gram-positif signalé par R. Bénard; nous basant sur nos 12.000 prises de sang, nous croyons pouvoir affirmer que tout bacille prenant le Gram trouvé dans le tube à hémoculture provient d'une contamination ou de la stérilisation insuffisante des récipients, instruments ou milieux.

Quant au cocci prenant le Gram (tétragène, *Micrococcus paratyphoideus*, etc.), il nous est arrivé d'en rencontrer, mais toujours en proportion infime, sauf dans une occasion dont nous allons reparler. Jusqu'à preuve formelle du contraire, nous pensons qu'il s'agit dans ces cas d'une contamination due à la traversée par l'aiguille des glandes cutanées (si riches en cocci et dont la stérilisation complète est chose délicate) et cela pour les raisons suivantes :

1° Nous n'avons pas pu obtenir de cocci lors de secondes hémocultures faites en redoublant de précautions antiseptiques; dans l'hypothèse des cocci sanguicoles, il faudrait donc admettre une phase d'infection sanguine extrêmement courte.

2° Pensant que l'emploi de la bile comme milieu d'hémoculture s'opposait peut-être à la multiplication de ces germes, nous avons fait *simultanément* plusieurs centaines d'hémocultures, soit en bile et en bouillon, soit en bile et en urine, en ensemençant du sang provenant *de la même ponction et de la même seringue*. Les résultats furent comparables à quelques unités près avec les différents milieux.

1) SACQUÉPÉE et LENGLET, IV^e armée, 4 juin 1915.

(2) SACQUÉPÉE, BURNET et WEISSENBACH, IV^e armée, 13 août 1915.

(3) SARTORY et PH. LASSEUR, *Acad. de Médec.*, 14 septembre 1915.

(4) R. BÉNARD, IV^e armée, 13 août 1915.

(5) LEBRUN et PORTIER, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 24 juillet 1915.

(6) H. BOURGES, R. LANCELIN et P.-R. JOLY, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 4 décembre 1915.

3° Nous n'avons pu obtenir d'agglutination nette de ces cocci par le sérum des malades correspondants et cela même en opérant à des taux extrêmement bas (1/20).

4° Nous rapporterons enfin un fait qui nous paraît un argument sérieux contre l'hypothèse de ces coccihémies. Au mois de septembre 1915, les cocci, que nous rencontrions dans nos tubes à peine dans la proportion de 1/100, augmentèrent brusquement de nombre d'un jour à l'autre. Nous fîmes une enquête en reprenant minutieusement toutes les parties constituant de l'opération de la prise de sang, depuis la stérilisation à l'autoclave de la seringue et de l'aiguille, jusqu'à l'ensemencement du sang dans le tube à hémoculture, et en vérifiant le matériel et les milieux employés, nous constatâmes qu'un de nos aides avait dédoublé la teinture d'iode (que nous employions « *larga manu* » pour la stérilisation de la peau) : nous fîmes rétablir l'antiseptique à son taux primitif et l'afflux coccien disparut aussitôt.

Dans ces conditions, l'existence d'états typhoïdes dus à la présence dans le sang périphérique de cocci prenant le Gram, nous apparaît comme très douteuse ou tout au plus excessivement rare.

Enfin, nous croyons bon de faire remarquer ici que nous avons toujours pu faire rentrer les bacilles du groupe typhoïdique que nous isolions, dans un des trois grands cadres : typhique — paratyphique A — paratyphique B. Que des différences minimales puissent s'observer parfois, surtout en ce qui concerne les paratyphiques, nous ne le contestons pas, mais elles ne nous paraissent pas suffisantes pour constituer des espèces nouvelles à proprement parler.

VALEUR ACTUELLE DES SÉRO-DIAGNOSTICS TYPHIQUE ET PARATYPHIQUES.

L'hémoculture n'est pas une méthode permettant d'établir dans tous les cas le diagnostic d'une infection typhoïde ; si elle reste le seul procédé capable de donner des résultats dans les premiers jours de la maladie, il n'en est pas moins vrai que, d'une part, bien des malades n'arrivent à portée d'un laboratoire outillé qu'à une période de leur affection où la phase

d'infection sanguine a cessé et que, d'autre part, il y a des sujets chez lesquels cette phase d'infection sanguine est tellement courte que, pratiquement, elle n'existe pas (notamment, croyons-nous, chez les vaccinés). Or, il y a toujours intérêt à poser le diagnostic exact de la maladie, que ce soit au cours de l'affection, ou même pendant la convalescence : l'hémoculture étant restée négative, le séro-diagnostic reste pratiquement le seul procédé auquel on puisse recourir (nous disons pratiquement, car on peut évidemment utiliser aussi la coproculture, mais seulement lorsque l'on a à pratiquer un nombre limité d'analyses).

Depuis l'introduction de la vaccination antityphique, la valeur de cette méthode de diagnostic a été sérieusement discutée. F. Dévé (1), L. Bernard et G. Paraf (2) estiment que le séro-diagnostic n'a pas de valeur pour le diagnostic différentiel des formes typhique et paratyphique, surtout chez les sujets vaccinés et que l'hémoculture permet seule la différenciation; par contre Vaucher (3), Orticoni (4), P. Courmont, Chattot et Pierret (5), A. Cade et E. Vaucher (6), Am. Coyon et A. Lemierre (7) estiment qu'employés dans certaines conditions les séro-diagnostic typhique et paratyphiques peuvent donner de très utiles renseignements.

Nous avons pratiqué un nombre considérable d'agglutinations : 1° de contrôle, chez des sujets dont l'hémoculture était positive; 2° de diagnostic, chez des malades à hémoculture négative et pouvant néanmoins être soupçonnés de se trouver en puissance d'état typhoïde, et nous en avons tiré un certain nombre de conclusions pratiques que nous allons rapidement énumérer.

1° *Sujets n'ayant reçu aucune injection vaccinante.* — Une agglutination supérieure à 1/100 pour l'Eberth, à 1/200 pour le paratyphique B, à 1/50 pour le paratyphique A nous indi-

(1) F. DÉVÉ, V^e armée, 13 septembre 1915.

(2) L. BERNARD et G. PARAF, *Presse Médicale*, 2 septembre 1915.

(3) VAUCHER, X^e armée, 9 septembre 1915.

(4) ORTICONI, X^e armée, 9 septembre 1915.

(5) P. COURMONT, CHATTOT et PIERRET, *Soc. méd. des Hôp.*, 9 juin 1916.

(6) A. CADE et E. VAUCHER, *Presse Médicale*, 3 juillet 1916.

(7) AM. COYON et A. LEMIERRE, *Soc. méd. des Hôp.*, 21 juillet 1916.

querons plus loin les raisons de cette différence de taux suivant le microbe envisagé) permet d'affirmer que l'on se trouve en présence d'une infection du groupe typhoïdique. En augmentant les dilutions et en cherchant les taux limites, on arrive aisément à éliminer les coagglutinations qui se font toujours à un taux bien inférieur à l'agglutination du bacille infectant (conclusion résultant de l'étude de nos agglutinations de contrôle) et à poser le diagnostic de l'espèce microbienne en cause. Si l'on arrive à des taux limites voisins ou présentant un écart insuffisant (compte tenu de la différence d'agglutinabilité des microbes, — v. plus loin), il y a lieu de soupçonner une infection mixte. Enfin nos agglutinations de contrôle nous ont parfois mis en présence d'agglutinations paradoxales, le taux le plus élevé étant fourni par un bacille autre que celui donné par l'hémoculture : il y a lieu alors de soupçonner ou bien une infection mixte ou bien des infections successives (réascension des courbes de température après une période plus ou moins marquée d'apyrexie).

2° *Sujets ayant reçu des injections de vaccin anti-éberthien.* — Chez ces malades, le diagnostic de fièvre à bacille d'Eberth ne pourra être posé que si l'on se trouve en présence d'une agglutination supérieure à $1/500$. Pour les paratyphiques, à condition d'atteindre ou de dépasser le $1/200$ pour le paratyphique B et le $1/50$ pour le paratyphique A, les conclusions restent les mêmes que dans le cas précédent.

3° *Sujets ayant reçu des injections préventives anti-éberthiennes et antiparatyphiques.* — Les résultats que nous avons obtenus sont très contradictoires et cela tient, selon nous, à deux causes : la première est que nous n'avons eu à étudier que des sujets ayant reçu depuis peu de temps (trois mois au maximum) leurs dernières injections immunisantes ; la seconde est qu'il existe des variations individuelles considérables dans les réactions humérales consécutives aux injections de vaccins mixtes ; nous avons vu des agglutinations supérieures à $1/1.000$ succéder à une seule injection de vaccin mixte, comme aussi nous avons constaté des agglutinations de $1/200$ au paratyphique B et à peine sensibles au paratyphique A chez des individus ayant reçu leur série vaccinale complète.

4° *Comparaison entre les agglutinations du typhique, du paratyphique B et du paratyphique A.* — Nous avons observé qu'il y avait entre ces trois bacilles, au triple point de vue de la morphologie de l'agglutination, de son taux et de sa vitesse, des différences dont il y avait lieu de tenir compte dans la pratique.

a) *Bacille d'Eberth.* — Bien étudiée depuis longtemps au point de vue de la vitesse et du taux, l'agglutination de ce bacille peut être prise comme unité de comparaison par rapport à celles du paratyphique B et du paratyphique A. Morphologiquement, on peut dire que c'est une agglutination *broussailleuse*; les bacilles se trouvent intimement enchevêtrés, mais de façon toutefois à pouvoir être assez bien distingués : l'aspect des amas peut être comparé à celui des paquets broussilleux de bacilles diphtériques sur préparations colorées.

b) *Paratyphique B.* — Agglutination massive, brutale, se produisant rapidement et à des taux en général *très élevés* (a presque toujours été rencontrée à un taux décisif dans nos agglutinations de contrôle chez nos malades présentant du paratyphique B à l'hémoculture). Au point de vue morphologique, c'est une agglutination *en bloc*; les amas sont compacts, quasi homogènes; il est impossible, ou à peu près impossible, de distinguer les bacilles constituants.

c) *Paratyphique A.* — Chez les sujets ayant présenté du paratyphique A à l'hémoculture, quelques sérums n'ont pu agglutiner nos souches. Il résulte de cette constatation que, en cas d'hémoculture négative, l'absence d'agglutination du paratyphique A par le sérum du malade ne permet pas de nier l'existence d'une paratyphoïde A.

Fréquemment, l'agglutination est *très lente* à se produire (une heure, deux heures même); elle a lieu généralement à un *taux peu élevé*. Morphologiquement, c'est une agglutination *nuageuse* : les microbes formant les amas restent distincts les uns des autres, chacun d'eux se trouvant entouré d'une sorte de halo.

C'est par la comparaison méthodique de ces divers modes agglutinatifs que nous avons été amenés à admettre les taux que nous avons indiqués ci-dessus. Nous croyons bon d'insister

une fois de plus sur cette règle, d'ailleurs bien connue en matière de séro-diagnostic, de n'employer que des souches d'agglutinabilité éprouvée et cela surtout en ce qui concerne le paratyphique A.

*
* *

D'une façon très générale, nous concluons que :

1° Au cours de la guerre actuelle, le paratyphique A a pris une extension considérable qui nous semble due aux conditions épidémiologiques spéciales résultant de cette campagne.

2° Les vaccinations antityphiques et antiparatyphiques rendent d'utiles services et doivent être poursuivies avec persévérance.

3° L'existence d'états typhoïdes dus à des cocci prenant le Gram nous paraît très douteuse ou tout au plus extrêmement rare.

4° Le séro-diagnostic, pratiqué dans certaines conditions, est de nature à rendre de précieux services pour le diagnostic des fièvres typhoïde et paratyphoïdes.

Le Gérant : G. MASSON.



GUILLIERMOND, del.

Mitoses dans l'asque du *Schizosaccharomyces octosporus*.

